

# Tomosíntesis digital en el cáncer de mama

## Metanálisis

Digital tomosynthesis in breast  
cancer. Meta-analysis.  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

### INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



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



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD



# Tomosíntesis digital en el cáncer de mama

Metanálisis

Digital tomosynthesis in breast  
cancer. Meta-analysis.

*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

Llanos Méndez, Aurora

Tomosíntesis digital en el cáncer de mama / Aurora Llanos Méndez, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

157 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-17163-03-7

1. Neoplasias de la mama / prevención y control
  2. Neoplasias de la mama / radiografía
  3. Mamografía / métodos
- I. Benot López, Soledad II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Autores: Dra. Aurora Llanos–Méndez y Dra. Soledad Benot–López.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017)

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Consejería de Salud

## JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.  
41020 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-17163-03-7

**NIPO:** 731-19-034-8

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

# Tomosíntesis digital en el cáncer de mama

## Metanálisis

Digital tomosynthesis in breast  
cancer. Meta-analysis.

*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL





# Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Aurora Llanos Méndez, Dra. Soledad Benot López.
- Documentación: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Obtención de los datos: Dra. Aurora Llanos Méndez, Dra. Soledad Benot López.
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Aurora Llanos Méndez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos las autoras.



# **Conflicto de interés**

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

# Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. José Luis Raya Povedano. Radiodiagnóstico. Unidad de mama. Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) y del Dr. Fausto Rubio, Radiodiagnóstico. Unidad de mama. Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

# Índice

Índice de tablas y figuras.....	11
Listado de abreviaturas .....	13
Resumen ejecutivo .....	15
Executive summary .....	17
Introducción .....	19
Características clínicas.....	27
Justificación.....	33
Objetivos .....	35
Metodología .....	37
Resultados.....	41
Aspectos económicos.....	89
Discusión.....	93
Conclusiones.....	99
Referencias.....	101
Anexos.....	111



# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Descripción técnica de tomosíntesis digital de mama .....	21
Tabla 2. Dispositivos de tomosíntesis digital de mama.....	22
Tabla 3. Indicadores de rendimiento para la medición del impacto de los programas de cribado en la mortalidad de la mortalidad por cáncer de mama.....	30
Tabla 4. Características y resultados de las revisiones sistemáticas recuperadas .....	47
Tabla 5. Características de la población incluida en los estudios sobre cribado de base poblacional .....	51
Tabla 6. Descripción de la intervención en los estudios sobre cribado .....	53
Tabla 7. Resultados de validez diagnóstica de la tomosíntesis más la mamografía comparado con la mamografía sola en el cribado del cáncer de mama .....	60
Tabla 8. Área bajo la curva ROC del estudio Tommy.....	64
Tabla 9. Tasa de detección de cáncer por 1000 participantes cribados.....	66
Tabla 10. Porcentaje de rellamadas y porcentaje de rellamadas falsas en las mujeres cribadas .....	67
Tabla 11. Indicadores de rendimiento de los programas de cribado.....	68
Tabla 12. Características de la población en estudio en los estudios de ámbito diagnóstico.....	74
Tabla 13. Descripción de la intervención diagnóstica con tomosíntesis digital de mama.....	76
Tabla 14. Resultados de validez diagnóstica de la tomosíntesis más mamografía comparado con la mamografía sola en diagnóstico del cáncer de mama.....	79
Tabla 15. Área bajo la curva ROC de los estudios de ámbito diagnóstico .....	82
Tabla 16. Características de la población incluida en el estudio de Kang 2016 sobre cribado y diagnóstico.....	83
Tabla 17. Resultados del estudio Kang <i>et al.</i> .....	85
Tabla 18. Dosis glandular media (mGy) .....	87
Tabla 19. Coste de los equipos de tomosíntesis.....	89
Tabla 20. Análisis caso base de las diferentes estrategias de cribado .....	91
Figura 1. Diagrama de flujo .....	42
Figura 2. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio en el cribado .....	57
Figura 3. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio en el cribado con población seleccionada .....	58
Figura 4. Metanálisis de los valores de sensibilidad de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional .....	61

Figura 5. Metanálisis de los valores de especificidad de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional .....	61
Figura 6. Metanálisis de los cocientes de probabilidad positivos de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional .....	62
Figura 7. Metanálisis de los cocientes de probabilidad negativos de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional .....	62
Figura 8. Análisis de sensibilidad de los estudios en el cribado poblacional.....	63
Figura 9. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio en el diagnóstico....	73
Figura 10. Metanálisis de los valores de sensibilidad de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico .....	80
Figura 11. Metanálisis de los valores de especificidad de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico .....	80
Figura 12. Metanálisis de los cocientes de probabilidad positivos de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico .....	81
Figura 13. Metanálisis de los cocientes de probabilidad negativos de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico .....	81
Figura 14. Análisis de sensibilidad de los estudios en el diagnóstico.....	82

# Listado de abreviaturas

- AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- AUC: *Area Under the Curve*.
- BI-RADS: *Breast Imaging Reporting and Data System*.
- CAD: *Computer Assisted Diagnosis*.
- CC: Cráneo-caudal.
- CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*.
- CE: Conformidad Europea.
- CPP: Cociente de probabilidad positivo.
- CPN: Cociente de probabilidad negativo.
- CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.
- FDA: *Food and Drug Administration*.
- FBT: *Filtered backprojection*.
- FFDM: *Full field digital mammograph*.
- INAHTA: *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment*.
- JAFROC: *Jackknife alternative free-response receiver operating characteristic*.
- MDCC: Mamografía digital de campo completo.
- MLO: Medio-lateral oblíqua.
- NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PAAF: Punción aspiración por aguja fina.
- PET: Tomografía con emisión de positrones.
- RM: Resonancia magnética.
- PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.
- QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*.
- ROC: *Receiver Operating Characteristic*.
- SIRT: *Simultaneous iterative reconstruction techniques*.
- SROC: *Summary Receiver Operating Characteristic*
- TNM: Estadificación del cáncer basado en la extensión del tumor (T), diseminación a los ganglios linfáticos (N) regionales, y metástasis (M).
- VPP: Valor predictivo positivo.
- VPN: Valor predictivo negativo.



# Resumen ejecutivo

**Antecedentes:** la combinación de tomosíntesis digital de mama con mamografía digital (2D+3D) se propone como prueba de cribado y diagnóstico en el cáncer de mama. La tomosíntesis produce imágenes 3D mediante la combinación de varias imágenes mamográficas o cortes que se reconstruyen obteniendo una imagen pseudo-tridimensional.

**Objetivos:** el objetivo de esta revisión sistemática fue establecer la eficacia –en términos de validez diagnóstica y precisión–, efectividad –en términos de reducción de la mortalidad– y seguridad de la tomosíntesis digital de mama más la mamografía digital en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama.

**Metodología:** se ha realizado una revisión sistemática de la literatura con síntesis cuantitativa de las variables en la que ha sido posible. Se consultaron las bases de datos referenciales MedLine, EMBASE y *Web of Science* [febrero 2013–mayo 2017]. También se buscó en la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en la *Cochrane Library*, en el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y en la plataforma de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

**Criterios de selección:** se seleccionaron estudios que evaluaran la validez diagnóstica, supervivencia o seguridad de la combinación de imágenes 2D+3D tanto en el cribado como en el diagnóstico del cáncer de mama.

**Extracción y síntesis de la información:** dos revisores independientes extrajeron la información clave procedente de los artículos seleccionados. La evaluación de la calidad se realizó por un investigador experimentado. El análisis crítico se estableció en base a lo descrito por el QUADAS 2, y el nivel de evidencia según NICE. El metanálisis se realizó utilizando el programa Metadisc 1.3. Se calcularon la sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad positivos y negativos agrupados. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba Ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) y el índice de inconsistencia ( $I^2$ ). Cuando hubo heterogeneidad ( $I^2 > 50\%$ ), se realizó un análisis de subgrupo para analizar las posibles causas.

**Resultados:** se recuperaron 408 referencias sin duplicados, de los que se seleccionaron 25 trabajos más uno que se recuperó en la revisión secundaria, 12 fueron sobre cribado (2 de ellos estudios económicos), 11 sobre diagnóstico y 2 estudios que incluían ambas estrategias. Un trabajo evaluó sólo aspectos relacionados con la seguridad. En el cribado, la combinación de imágenes 3D y 2D mostró una sensibilidad de 92 %, una especificidad de 96 %, cociente de

probabilidad positivo de 28,9 y negativo < 0,1. Los parámetros se mantuvieron estables en el análisis de subgrupo realizado. En el diagnóstico, los valores de sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y negativos fueron 94 %, 76 %, 4,56 y 0,08, respectivamente. El área bajo la curva fue superior a 0,9. La concordancia interobservador mejoró con respecto a la obtenida con la mamografía sola, sobre todo en el grupo de lectores menos experimentado.

**Limitaciones:** el principal problema metodológico en la mayoría de los trabajos recuperados radicó en la no confirmación de los resultados negativos mediante la histología, lo que pudo haber sobreestimado tanto la sensibilidad como la especificidad de la tomosíntesis.

**Conclusiones:** la combinación de imagen 2D+3D en el cribado se mostró como una prueba excelente. Aunque en el diagnóstico la especificidad fue menor que en el cribado, el rendimiento global de la prueba fue muy bueno. No obstante, no se disponen de estudios que analicen el efecto que tendría añadir la tomosíntesis a la mamografía en el cribado o diagnóstico sobre los resultados en salud.

# Executive summary

**Background:** digital breast tomosynthesis plus mammography (2D+3D) is an option for both breast cancer screening and diagnosis. Digital breast tomosynthesis produces a 3D image by taking multiple images or slices that are reconstructed to obtain a quasi-3D image.

**Objectives:** the objective of this systematic review was to establish the efficacy –diagnostic accuracy and precision–, effectiveness –in terms of reduction of mortality–, and safety of the digital breast tomosynthesis for breast cancer screening or diagnosis.

**Methods:** a systematic review of the literature was carried out. A literature search was conducted on MedLine, EMBASE, and Web of Science databases [February 2013–May 2017]. The Center for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), and the Spanish Network of Agencies for Assessing National Health System Technologies and Performance were also searched.

**Criteria of selection:** we selected studies that assessed diagnostic accuracy, survival, or safety of 2D+3D images for breast cancer screening or diagnosis.

**Extraction and synthesis of the information:** key elements of studies meeting the inclusion criteria were abstracted by two reviewers independently. The QUADAS 2 tool was used to assess study quality by a senior reviewer. The overall strength of evidence was rated using NICE recommendations. Metadisc 1.3 software was used to analyse the pooled sensitivity, specificity, and positive and negative likelihood ratio. The heterogeneity was assessed using the chi-squared value test and the inconsistency index ( $I^2$ ). If heterogeneity existed ( $I^2 > 50\%$ ), we analysed its sources and conducted subgroup analysis of the factors that were likely to cause heterogeneity.

**Main Results:** we included 25 studies after checking 408 references. Twelve studies met study selection criteria on the use of 2D+3D in the screening setting (2 of which were economic evaluation studies) 11 in the diagnostic setting, and 2 in both screening and diagnosis setting. A study reported only safety issues. In the screening setting, the 2D+3D images showed a pooled sensitivity of 92 %, a pooled specificity of 96 %, a pooled positive likelihood ratio of 28.9, and a negative likelihood ratio  $< 0.1$ . The values obtained were stable when the subgroup analyses were conducted. In the diagnostic setting, the pooled sensitivity, specificity, positive

likelihood ratio, and negative likelihood ratio were 94 %, 76 %, 4.56, and 0.08, respectively. The AUC was higher than 0.9. The interobserver agreement of the mammography in adjunct with tomosynthesis was better than for mammography alone, especially for the less experienced one.

**Limitations:** the main methodological problema of the majority of the studies selected was the lack of verfied of breast cancer by the reference standard for women with negative screening results, which would overestimate sensitivity and specificity.

**Conclusions:** the findings of the studies in the screening setting suggested that the 2D+3D images was an excellent test. In the diagnostic setting the specificity was lower than screening setting. However, the accuracy of the test was excellent. There are not studies regarding the effect on health outcomes of adding breast tomosynthesis for screening and diagnostic setting.

# Introducción

## Descripción de la tecnología

La tomosíntesis digital de mama o mamografía 3D es una técnica de diagnóstico por imagen que surge a partir de la mamografía digital. Mediante la combinación de varias imágenes mamográficas se reconstruye la mama obteniéndose una imagen pseudo-tridimensional<sup>1-5</sup>.

El equipo se compone de una columna (donde se encuentra el emisor y el receptor de rayos X entre los que se coloca la mama) y una unidad de procesamiento de las imágenes. Se diferencia de la mamografía digital en que el tubo de rayos X describe un arco de rotación sobre un plano alrededor de la mama mientras toma las imágenes a intervalos y ángulos regulares y se diferencia de la tomografía computarizada en que no realiza una rotación completa alrededor de la zona a estudio<sup>6</sup>.

Hay una gran variedad entre las características técnicas de los actuales aparatos de tomosíntesis digital de mama. El tubo emisor de rayos X describe un arco de rotación que puede oscilar entre los 8 y los 60° y en su recorrido se toman entre 5 y 61 proyecciones en un periodo de tiempo que varía entre 3 y 25 segundos. En algunos equipos giran simultáneamente tanto el emisor como el detector de rayos X, mientras que en otros sólo lo hace el emisor. La distancia del emisor al receptor oscila entre 65 y 70 cm. El detector suele ser mayoritariamente de campo completo (*full field digital mammograph FFDM*), de un tamaño de 24 por 30 cm y con una resolución de pixel que oscila entre 50 y 100  $\mu\text{m}$ <sup>1-5,7</sup>.

El resultado de las imágenes se procesa digitalmente para crear los cortes de aproximadamente 1 mm de espesor. El número de cortes depende del número de proyecciones capturadas durante el barrido del tubo emisor y el espesor de la mama de la paciente<sup>5</sup>. Los cortes pueden verse de forma individual o en modo dinámico. La mayoría de los sistemas usan algoritmos iterativos de reconstrucción (*simultaneus iterative reconstruction techniques –SIRT–*) mientras que otros usan los algoritmos normalmente utilizados en la tomografía computarizada (*filtered backprojection –FBT–*)<sup>1</sup>.

La calidad de la imagen es altamente dependiente de la geometría del sistema y la elección de una óptima adquisición de la imagen, reconstrucción y parámetros de visualización<sup>6</sup>.

Para el análisis de las imágenes se han desarrollado aplicaciones que permiten analizar la textura del parénquima y tejido glandular, hacer observaciones numéricas, detectar y ayudar en el diagnóstico tanto de

masas como de microcalcificaciones y obtener mamografías de síntesis que a partir de la imagen en 3D permiten reconstruir una imagen 2D, conocida como imagen sintetizada<sup>2</sup>.

Algunos equipos funcionan en modo COMBO®, lo que permite obtener para la misma compresión de mama las imágenes en 2D de la mamografía digital y de 3D de la tomosíntesis. Para las pacientes, la tomosíntesis digital de mama es similar a la mamografía FFDM. Las imágenes se capturan bajo 2 proyecciones (craneo-caudal –CC– y medio-lateral oblícua –MLO–) para cada mama. La combinación de la tomosíntesis con la mamografía digital ofrece ventajas. Concretamente, las asimetrías entre las dos mamas se evalúan de forma rápida y la comparación con los exámenes previos se realizan con facilidad<sup>8</sup>.

## Infraestructura, mantenimiento y entrenamiento

La tomosíntesis requiere o bien la adaptación de los mamógrafos FFDM actuales o la compra de los sistemas nuevos. El espacio físico es similar en ambas opciones. Los sistemas sanitarios que adopten la tomosíntesis necesitarán sistemas de almacenamiento y comunicación de las imágenes, ya que los archivos son de mayor tamaño que los adquiridos con FFDM. Además, se requiere más tiempo para la interpretación comparado con la FFDM. Esta es una potencial desventaja, ya que el tiempo de lectura de las imágenes obtenidas con tomosíntesis aumenta de 47 % a 135 % comparado con FFDM<sup>9-11</sup>.

Los equipos deben someterse a controles periódicos para asegurar la calidad de las imágenes. La *European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services* ha publicado un documento titulado “*Protocol for the Quality Control of the Physical and Technical Aspects of Digital Breast Tomosynthesis Systems*” con el objetivo de describir las pruebas que puedan ser usadas para caracterizar los sistemas de tomosíntesis, comprobar su estabilidad y realización de mediciones de dosis<sup>12</sup>.

En EEUU, los profesionales sanitarios (radiólogos, técnicos, clínicos) deben recibir al menos 8 horas de entrenamiento antes de poder usar nuevas tecnologías basadas en mamografías. Las compañías distribuidoras ofrecen entrenamiento como parte de la instalación de los dispositivos<sup>13</sup>.

**Tabla 1. Descripción técnica de tomosíntesis digital de mama**

Nombre del dispositivo	GE SenoClaire®	Hologic Selenia® Dimensions	IMS Giotto TOMO	Siemens MAMMOMAT Inspiration	Fujifilm Amulet Innovality*	Philips MicroDose	Planned Clarity-3D®
Ánodo/filtro	Mo/Mo, Mo/Rh, Rh/Rh	W/AI	W/Rh W/Ag	W/Rh	W/Rh	W/AI	W/Ag W/Rh
<b>Movimiento del tubo RX</b>	Step and shoot	Continuo	Step and shoot	Continuo	Continuo	Continuo	Continuo, Sync-and-shoot
<b>Detector</b>	Ioduro de Césio	Selenio amorfo	Selenio amorfo	Selenio amorfo y matriz de TFT hexagonal	Recuento de fotones	Ioduro de Césio	Ioduro de Césio
<b>Pixel detector (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	100	70	85	85	50	50	30
<b>Intervalo angular<sup>†</sup></b>	25 [-12,5°, +12,5°]	15 [-7,5°, +7,5°]	40 [-20°, +20°]	50 [25°, +25°]	ST-modo:15 [-7,5°, +7,5°]; HR-modo: 40 [-20°, +20°]	11 [-5,5°, +5,5°]	15 [-15°, +15°]
<b>Nº proyecciones<sup>**</sup></b>	9	15	13	25	15	21	15
<b>Anchura del corte (mm)</b>	0,5	1	1	1	1	1	ND
<b>mAs/proyección</b>	Variable	Uniforme	Variable	Uniforme	Uniforme	ND	ND
<b>Combinación pixeles ("Binning")</b>	No	Sí (2x2)	Optativo (1x1; 2x2)	No	ST-modo: Si (1x1) HR-modo: No (2x2)	–	ND
<b>Tamaño pixel planos reconstruidos (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	100	Variable	75/150	75	ST-modo: 150 HR-modo: 100	50	83/166
<b>Tiempo de barrido (segundos)</b>	7	3,7	12	< 25	ST-modo: 4 HR-modo: 9	3-10	ND
<b>Rejilla<sup>‡</sup></b>	Si	No (aumenta el ruido)	No (aumenta el ruido) (software)	No (aumenta el ruido) (software)	No (aumenta el ruido)	No (aumenta el ruido)	Si
<b>Reconstrucción de imagen</b>	Iterativo	Retroproyección filtrada	Iterativo	Analíticos	ND	ND	Iterativo
<b>Adquisición de imágenes</b>	FFDM TDM	FFDM TDM	FFDM TDM	FFDM TDM	FFDM TDM	FFDM TDM	FFDM TDM
	2D sintetizada	2D sintetizada	2D sintetizada	2D sintetizada			

FFDM: *Full field digital mammograph*; HR: alta resolución; ND: no descrito; ST: estándar; TDM: Tomosíntesis digital de mama; TFT: *thin film transistor*.

\*. Aspire Cristalle es Amulet Innovality fuera de EEUU.

\*\*, e aumento en el número de proyecciones aumenta la resolución en profundidad, aumenta la información contenida en la reconstrucción, reduce artefactos, aumenta la dosis total.

†: el aumento del ángulo aumenta la resolución en profundidad (z), mejora la detección de masas, disminuye la presencia de artefactos, disminuye la resolución en los planos reconstruidos (detección microcalcificaciones) y disminuye el campo de visión.

‡: la incorporación de rejilla mejora la claridad de la imagen disminuyendo la radiación dispersa.

## Estado de desarrollo de la tecnología

La tomosíntesis digital de mama obtuvo la marca CE (Conformidad Europea) en 2008 para su distribución comercial. Fue aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en el año 2011<sup>14</sup>.

Entre los productos con certificación CE o registro en la FDA nos encontramos con los siguientes:

**Tabla 2. Dispositivos de tomosíntesis digital de mama**

Nombre del dispositivo	Fabricante	Distribución	
		EE.UU.	Europa
Selenia Dimensions 3D System 3D upgrade Kit Selenia Dimensions Mobile 3D System	Hologic, Inc. Bedford, MA, USA	Sí	Sí
SenoClaire	General Electric (GE) Healthcare Chalfont St. Giles, Buckinghamshire, U.K	Sí	Sí
Clarity-3D	PlanMed Helsinki, Finlandia	No	Sí
Mammomat Inspiration con Tomosíntesis Option	Siemens Malvern, PA, USA	Sí	Sí
Aspire Cristalle system con TS upgrade Amulet Innovality** con TS upgrade	FUJIFILM Medical Systems USA, Inc Stamford, CT, USA	Sí*	Sí
Giotto Class	IMS – Internazionale Medico Scientifica Bologna, Italia	No	Sí
Dexela Digital Mammography Workstation	PerkinElmer, Inc.	Sí	Sí

\*: aprobación premarket por FDA en enero de 2017.

\*\*: Aspire Cristalle es Amulet Innovality fuera de EE.UU.

## Difusión

La tomosíntesis digital de mama se encuentra comercializada en Europa y Estados Unidos (EE.UU.), entre otros lugares. El fabricante líder del mercado (Hologic, Inc.) tiene instalados equipos en más de 50 países y en 50 estados en EE.UU.<sup>15</sup>. En España, se instaló el primer equipo en un centro privado en enero del año 2010 en la Fundación Tejerina<sup>16</sup> y en un centro público en marzo de 2011 en la Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí<sup>17</sup>. En marzo de 2017 ya había instalados más de 130 equipos en varios centros sanitarios, entre los que además de los citados, se encuentran:

- Centro de Diagnóstico de la doctora Paula Martínez Miravete de Zaragoza.
- Hospital Mesa del Castillo de Murcia.
- Clínica Juaneda de Palma de Mallorca.
- Instituto Médico Quirúrgico San Rafael de A Coruña.
- Clínica Universitaria de Navarra.
- Hospital Universitario de Burgos.
- Hospital Universitario de La Ribera en Alzira.
- Grupo Hospitalario HM Modelo de A Coruña.
- Fundación Jiménez Díaz de Madrid.
- Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.
- HM Hospitales de Madrid.

## Tecnologías alternativas

### Diagnóstico por imagen

#### Mamografía

Prueba utilizada tanto para el diagnóstico de cáncer de mama como para el cribado de base poblacional del que es la técnica de elección, con un 75 %–80 % de sensibilidad que disminuye hasta el 50 % en mujeres con mamas densas<sup>18</sup>. Los mamógrafos convencionales están bien establecidos en la práctica clínica, aunque están siendo sustituidos por los mamógrafos digitales cuya tasa de detección del cáncer es ligeramente superior a la de los mamógrafos convencionales, no habiendo diferencia en sus tasas de rellamada y siendo similares las características de los tumores detectados<sup>12</sup>.

Como ayuda para la detección y diagnóstico de imágenes patológicas, tanto en cribado como diagnóstico y utilizando mamógrafos digitales, se han desarrollado aplicaciones informáticas de ayuda al radiólogo (CAD, del inglés *Computer Assisted Diagnosis*). Esta tecnología necesita nuevas evaluaciones para analizar su efectividad<sup>13</sup>.

La configuración de la mamografía básica se puede completar con variaciones para uso en situaciones especiales como son la compresión (*cone down* o *spot view*) y la ampliación de imagen.

## 1. Mamografía convencional

La mamografía convencional utiliza sistemas de pantalla-película (*film screen mammography*) cuyo mecanismo de acción consiste en el paso —a través del tejido mamario— del haz de rayos X, el cual incide sobre la pantalla provocando una reacción química en la película que se procesa y se muestra como una imagen en escala de grises. Aunque se obtiene una imagen de alta resolución, al no acompañarse de un adecuado contraste, algunas lesiones podrían no detectarse. Es por esto por lo que la mamografía convencional no detecta todos los cánceres de mama y presenta una sensibilidad limitada en la detección de tumores en mujeres con mamas radiográficamente densas. Por otro lado, la imagen obtenida no puede modificarse y su transmisión y almacenamiento genera problemas. Sin embargo, es un sistema económico y eficaz y ha contribuido de forma importante a la detección temprana de estos tumores y consecuentemente a sus opciones terapéuticas<sup>19</sup>.

## 2. Mamografía digital

En sus orígenes, la mamografía digital consistía en la digitalización de las mamografías convencionales. La técnica que se utiliza habitualmente es la mamografía digital de campo completo o FFDM que convierte los fotones de rayos X en señales eléctricas para producir una imagen.

El desarrollo de la imagen digital presenta como principal ventaja la separación de cada uno de los procesos relacionados con el procedimiento (adquisición, procesamiento y presentación de las imágenes). Estas características permiten la optimización individual de cada una de las partes del proceso, de manera que hay una menor exposición a radiación en pacientes con mayor densidad mamaria, se eliminan los artefactos causados por el procesamiento, y se pueden almacenar las imágenes en múltiples formatos y transmitirlas electrónicamente.

Otra de las ventajas que aporta es su rapidez con menor duración del examen a cada paciente, que podría conllevar un beneficio operativo al diagnosticar mayor volumen de pacientes en un periodo de tiempo similar<sup>19</sup>.

### **3. Mamografía digital con contraste**

Innovación realizada sobre la mamografía digital que consiste en la administración de un contraste que permite la visualización de la red vascular, aumentada en el tejido tumoral<sup>20</sup>.

### **4. Mamografía con emisión de positrones**

La mamografía con emisión de positrones es una nueva modificación de la tomografía con emisión de positrones (PET) de aplicación específica en la mama<sup>21</sup>. Algunos estudios<sup>22,23</sup> encuentran una alta sensibilidad y especificidad para cánceres mamarios pequeños.

### **Ultrasonidos**

La principal utilidad de los ultrasonidos es su uso en el seguimiento de una mamografía anormal en el cribado. Además de ser usado para evaluar masas o asimetrías, puede diferenciar masas sólidas de quistes. Está indicada como prueba de imagen de primera línea en mujeres embarazadas, mujeres menores de 30 años con síntomas focales en la mama, prótesis mamarias y en mujeres con reconstrucción mamaria (postmastectomía)<sup>21</sup>. Es el método más utilizado para guía de procedimientos intervencionistas en mama. En los últimos años ha aumentado su utilización en el estudio de la valoración ganglionar regional en el cáncer de mama.

### **Resonancia magnética**

La resonancia magnética con contraste con gadolinio muestra una descripción más extensa de la enfermedad (extensión local del tumor, presencia de lesiones no detectadas o accidentales) cuando hay discrepancias entre el examen clínico, la mamografía y los ultrasonidos, para así planificar mejor el tratamiento<sup>18</sup>. Con una sensibilidad superior al 90 %, se usa para la estadificación previa al tratamiento, el cribado en mujeres de alto riesgo, seguimiento de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, pacientes con aumento o reconstrucción de mama, cáncer de mama primario oculto, cáncer de mama recurrente, secreción en el pezón o estudio de mamas masculina<sup>24,25</sup>. Por otro lado cuenta con limitaciones como baja especificidad, sobreestimación del diámetro tumoral, alto coste e imposibilidad de realizarse en mujeres con implantes metálicos o con claustrofobia<sup>18</sup>.

## Técnicas mixtas

La combinación de las imágenes de la mamografía con datos obtenidos con otras técnicas, podría permitir una mayor precisión en la caracterización de las lesiones mamarias y una mayor precisión en el diagnóstico. Como por ejemplo, la fusión de la mamografía con RM, la fusión de la cámara de escintimamografía —técnica de medicina nuclear— con la mamografía o la combinación de los ultrasonidos con la mamografía.

## Diagnóstico por anatomía patológica

El diagnóstico definitivo de cáncer de mama, ya sea derivado de una prueba de cribado anómala o de la sospecha clínica, se realiza con la anatomía patológica. La anatomía patológica de una muestra de tejido sospechoso de tumor es la prueba de referencia (*gold standard*) en el diagnóstico del cáncer de mama. La obtención de la muestra se puede realizar mediante biopsia por aspiración de aguja fina, por aguja gruesa, biopsia asistida por vacío o por biopsia quirúrgica<sup>26</sup>:

- La punción aspiración por aguja fina (PAAF) es una técnica rápida y fácil. Presenta una alta sensibilidad y especificidad cuando es realizada por anatomopatólogos expertos.
- La punción aspiración con aguja gruesa ofrece un diagnóstico histológico más definitivo, permite además la distinción entre cáncer *in situ* y cáncer invasivo y el estudio inmunohistoquímico.
- Biopsia asistida por vacío: la introducción de estos sistemas consigue la obtención de cilindros de mayor calidad con extracción de muestras más voluminosas que ha permitido disminuir el número de falsos negativos. Es especialmente útil en las microcalcificaciones.
- La biopsia quirúrgica se utiliza fundamentalmente ante resultados de lesión de potencial maligno incierto en biopsia percutánea.

# Características clínicas

## Tipo de tecnología

Cribado y diagnóstico.

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalaria y ambulatoria.

## Indicaciones

La indicación principal es el cribado y diagnóstico de cáncer de mama.

## Cáncer de mama y su clasificación

La historia natural del cáncer de mama tiene una fase preclínica detectable con una duración de 1 a 3 años<sup>19</sup>. La mayoría de los cánceres de mama son detectados mediante una mamografía anómala. No obstante, la confirmación diagnóstica requiere la realización de otras pruebas que determinarán la necesidad de biopsia.

Una vez confirmado el diagnóstico, el tumor se clasifica según sea o no invasor, el tipo histológico y según la clasificación TNM.

### Clasificación en función del carácter invasivo o no del tumor

- Carcinoma *in situ*. Las células tumorales aparecen en la zona ductal o lobulillar mamaria y no hay evidencia de invasión en el estroma.
- Carcinoma invasivo, invasor o infiltrante. Las células tumorales invaden el estroma mamario con capacidad metastásica. En los carcinomas invasivos, el carcinoma ductal representa el 70 – 80 % mientras que el carcinoma lobulillar representa el 5 – 10 %<sup>27</sup>.

### Clasificación en función de la histología

Tradicionalmente se clasifican a los carcinomas como ductales, lobulillares, medulares, inflamatorios, mucinosos, papilares, tubulares y escamosos, entre los principales tipos histológicos<sup>27</sup>. El grado histológico describe el grado de diferenciación de las células tumorales. El grado I corresponde a las más diferenciadas y el III a las menos diferenciadas<sup>28</sup>.

## Clasificación molecular

Las técnicas para el análisis de los genes en el cáncer de mama han dado lugar a una clasificación más precisa que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad. La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama<sup>28</sup>:

- Luminal A: subtipo con alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Es el subtipo más frecuente y de mejor pronóstico.
- Luminal B: subtipo con menores niveles de receptores de estrógeno y altos niveles de genes de proliferación.
- HER 2: tienen expresión de HER 2, proteína que participa en el crecimiento de las células. En un 15 – 20 % de los tumores de mama se encuentra en concentraciones elevadas lo que confiere al tumor mayor agresividad.
- Basal *like*: o triple negativos, no expresan ni receptores ni HER 2. Son el subtipo de peor pronóstico.

## Clasificación TNM

La clasificación TNM permite conocer la extensión de la enfermedad, según el tamaño tumoral (T), el grado de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N), junto con la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M)<sup>29</sup>.

## Factores de riesgo

Muchos factores han sido asociados con el cáncer de mama como la edad, sexo, raza, antecedentes personales, factores genéticos y antecedentes familiares de cáncer de mama, hormonales, estilos de vida y exógenos químicos y ambientales<sup>19</sup>.

El incremento del riesgo para desarrollar el cáncer de mama se relaciona con situaciones de la historia reproductiva y estilos de vida, incluida la dieta que modifica el nivel endógeno hormonal. El cáncer de mama tiene una gran influencia hormonal por lo que se asocia a situaciones como menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía del primer parto y obesidad en mujeres posmenopáusicas (que suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes). No obstante, en la actualidad, entre el 70 % y el 80 % de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de

riesgo explicables, siendo solamente entre un 5 % y un 10 % las mujeres que tiene un origen genético. El 20 – 25 % de las mutaciones ocurren en los genes BRCA 1 y 2, con un riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida que se sitúa en alrededor de un 60 % en las portadores de BRCA 1 y 50 % en las de BRCA 2<sup>19,29</sup>.

## Estrategias para el cribado

El cribado poblacional de cáncer de mama forma parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud ofertándose la mamografía cada dos años a las mujeres comprendidas entre 50 y 69 años.

No obstante, en 5 CC.AA. (C. Valenciana, Castilla - La Mancha, Castilla y León, Navarra, La Rioja) y las 2 ciudades autónomas se han incluido además el grupo de 45 a 49 años<sup>30</sup>.

Además, se realiza un seguimiento específico de mujeres con antecedentes personales de carcinoma lobulillar *in situ* o hiperplasia epitelial atípica y a mujeres con un riesgo hereditario elevado de padecer el tumor<sup>19</sup>.

La prueba de cribado utilizada es la mamografía con doble proyección, con un método de doble lectura con y sin consenso de forma mayoritaria. La Guía Europea para la garantía de calidad en el cribado y diagnóstico de cáncer de mama<sup>31</sup>, recoge los estándares de calidad recomendados y contiene información referente a los aspectos técnicos, directrices epidemiológicas, radiográficas y radiológicas, control de calidad en la patología y cirugía, así como un resumen de los indicadores utilizados para la evaluación del proceso de cribado (Tabla 3).

Según los datos publicados por la Red de Programas de Cribado de cáncer<sup>32</sup>, la cobertura por invitación en España en 2015 fue de 82,4 %, con una participación corregida de 73,38 %. El porcentaje de participación en la exploración inicial fue de 62 %, mientras que para los sucesivos fue 91,23 %. La tasa de detección fue 3,81/1000 mujeres cribadas, con una tasa cánceres de intervalo (cáncer detectado entre dos exploraciones de cribado) de 13,29. La tasa de rellamada fue de 4,97 %. El 0,77 % de las mujeres exploradas se sometieron a pruebas adicionales invasivas.

La visualización de una anomalía en la mamografía de cribado requiere de un estudio adicional (proyecciones complementarias y/o ecografía) que confirme o descarte una lesión. Si se confirma una lesión sospechosa se indicarán pruebas intervencionistas de confirmación diagnóstica y tratamiento en caso necesario<sup>33</sup>.

**Tabla 3. Indicadores de rendimiento para la medición del impacto de los programas de cribado en la mortalidad de la mortalidad por cáncer de mama**

Indicador	Nivel aceptable	Nivel deseable	Cribado España 2015
Tasa de participación (%)	> 70	> 75	73,38
Tasa de rellamada (%)			4,97
Exploración inicial	< 7	< 5	11,78
Exploración sucesiva regular	< 5	< 3	3,59
Tasa de detección (%)			3,81
Exploración inicial	3 x IR	> 3 x IR	4,60
Exploración sucesiva regular	1,5 x IR	> 1,5 x IR	3,43
Tasa de cánceres de intervalo/tasa de incidencia basal (IR)			
0 – 11 meses después del cribado	30	< 30	ND
12 – 23 meses después del cribado	50	< 50	ND
Cánceres en estadio II/total de cánceres detectados (%)			
Exploración inicial	25	< 25	27,1
Exploración sucesiva regular	20	< 20	23,11
Cánceres invasivos ≤ 10 mm (T1a+T1b)/total de cánceres invasivos (%)			
Exploración inicial	≥ 20	≥ 25	22,18
Exploración sucesiva regular	≥ 25	≥ 30	29,52
Cánceres invasivos/total de cánceres detectados (%)	90	80 – 90	76,41
Cánceres invasivos con ganglios negativos/total de cánceres detectados (%)			
Exploración inicial	70	> 70	56,56
Exploración sucesiva regular	75	> 75	63,45
Relación biopsia benigna/maligna	≤ 1:2	≤ 1:4	ND

IR: incidencia de cáncer de mama en ausencia de cribado; ND: no descrito.

## Clasificación radiológica según el sistema BI-RADS®

El sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) es una herramienta diseñada para estandarizar el informe mamográfico. El sistema consta de varias secciones, que desde el punto de vista práctico se pueden agrupar en descripción de lesiones mamográficas (parámetros de las masas, de las calcificaciones, casos especiales encontrados y hallazgos asociados) y las recomendaciones en función del grado de sospecha de malignidad. El sistema BI-RADS define 7 categorías de sospecha, una de ellas (categoría 0) con una evaluación incompleta —categoría utilizada principalmente en el cribado que necesita más información para determinar la actitud clínica y/o diagnóstica pertinente— y el resto, con evaluaciones completas<sup>34,35</sup>.

La 5<sup>a</sup> edición de este sistema de clasificación establece modificaciones comunes y por categoría. Dentro de las comunes, las más relevantes son la asignación de categoría final única y la concordancia categoría-recomendación. Sin embargo, en esta última edición, en determinados escenarios clínicos la

recomendación puede ir acompañada de un texto adicional dirigido a la situación específica de la paciente. Los escenarios contemplados son<sup>34,35</sup>:

- Estudio categoría BI-RADS 1-2 en paciente con lesión palpable, sospecha de enfermedad de Paget o lesión cutánea (melanoma, carcinoma cutáneo), que precise confirmación histológica o evacuación (quiste simple sintomático).
- Lesiones con criterios de sospecha en imagen, que clínicamente pueden corresponder a patología benigna en evolución. La categoría sería BI-RADS 4 con recomendación de biopsia en un mes.
- Pacientes con rotura de prótesis y hallazgos benignos (categoría BI-RADS 2) que requieren valoración quirúrgica.

El sistema BI-RADS clasifica como examen positivo del diagnóstico mamográfico las categorías BI-RADS 4 y 5, y como negativo las categorías 1, 2 y 3. La clasificación del cribado según las categorías BI-RADS para los exámenes positivos incluye también a las evaluaciones incompletas (BI-RADS 0).

BI-RADS dispone también de una clasificación según el patrón glandular mamario, considerando cuatro tipos: a) graso, b) glandular disperso, c) heterogéneamente denso y d) extremadamente denso<sup>34,35</sup>.

Las categorías se describen en el Anexo 1.

## **Clasificación radiológica según el Royal College of Radiologists Breast Group**

Establece un nivel de sospecha en función de los hallazgos mamográficos<sup>23</sup>:

1. Normal. Sin anomalías significativas en las imágenes.
2. Benigno. Hallazgos benignos, los hallazgos radiológicos son benignos, no estando indicada una mayor investigación basada únicamente en los hallazgos de las imágenes.
3. Hallazgos indeterminados, probablemente benignos, con pequeño riesgo de malignidad. Se indica estudio.
4. Sospechoso. Hallazgos sospechosos de malignidad, con riesgo moderado de cáncer. Se indica estudio.
5. Maligno. Resultados altamente sospechosos de malignidad, con alto riesgo de cáncer. Se indica estudio.

## Carga de enfermedad

Globalmente, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres, representando el 25 % de todos los cánceres femeninos que son diagnosticados cada año. Los últimos datos disponibles muestran una incidencia mundial de 1.671.149 de casos nuevos en 2012, lo que supone una tasa ajustada por edad de 43,1 casos/100.000 habitantes<sup>36</sup>.

El Oeste de Europa se encuentra entre las regiones con mayor tasa de incidencia de cáncer de mama ajustada por edad (96 casos/100.000 habitantes en 2012). En la Unión Europea (EU-28) se estimó una incidencia de 80,3 casos/100.000 habitantes en el año 2012<sup>36</sup>.

En España, la tasa de incidencia de cáncer ajustada por edad en 2012 fue de 67,3 casos por 100.000 mujeres<sup>36</sup>, está por debajo de la media europea, y al igual que otros países occidentales, ha experimentado un aumento considerable entre las décadas del 70 al 2000. A partir de 2002 las tasas de incidencia ajustadas han ido en descenso. Según las últimas estimaciones, se diagnostican cada año 25.215 casos nuevos, lo que supone un 29 % del total de casos de cáncer<sup>37</sup>.

Al igual que en el resto de países más desarrollados, el cáncer de mama en España es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres, seguido del cáncer colorrectal y de pulmón. En 2012 se estimaron 521.907 muertes en todo el mundo<sup>36</sup>. La mortalidad experimentó su mayor incidencia a principios de la década de los años 90, descendiendo desde entonces y produciéndose en la actualidad unos 6.075 fallecimientos anuales. En la última década, la mortalidad ha disminuido a un ritmo de 1,1 % anual, por lo que en 2012, España presentó la tasa ajustada de mortalidad por cáncer de mama más baja de toda Europa (11,9 muertes por 100.000 mujeres)<sup>37</sup>. No obstante, según datos del Instituto Nacional de Estadística, entre las mujeres, el tumor que causó un mayor número de fallecimientos en España en el año 2014 fue el cáncer de mama, con 6.213 muertes<sup>38</sup>.

# Justificación

El cribado del cáncer de mama mediante mamógrafos se inició en España en 1990 y está recomendado para mujeres de 50 a 69 años de edad<sup>14</sup>. Parece reducir la mortalidad por cáncer de mama<sup>25</sup>, pero hay aspectos del mismo a mejorar, como son las molestias derivadas de la compresión de la mama, la posible no visualización del cáncer debido a la compresión de los tejidos o los efectos de la realización de pruebas diagnósticas invasivas. La mamografía se usa además como prueba diagnóstica.

Los mamógrafos digitales han supuesto un avance tecnológico con ventajas operativas, incorporándose a nuestro sistema sanitario, y abren nuevas posibilidades al permitir la incorporación de complementos que permiten la visión tridimensional de la mama. Una de las modificaciones a esta técnica es la tomosíntesis digital. Su potencial utilidad estaría relacionada con una mejora en la calidad de la imagen, sobre todo en mamas densas donde la mamografía encuentra limitaciones por la superposición de imágenes<sup>6,10</sup>. Esta ventaja se traduciría en un aumento de la validez de la prueba tanto para el cribado como para el diagnóstico del cáncer de mama, así como en ocasionar menos molestias para las mujeres si supusiese un menor número de compresiones.

En 2010 y 2013, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía publicó sendos informes de evaluación sobre la tomosíntesis digital de mama<sup>39,40</sup>. La reciente finalización de varios estudios justifica la presente actualización, que ha sido priorizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad dado el interés creciente por esta tecnología.



# Objetivos

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

*¿Es la tomosíntesis digital de mama más la mamografía digital eficaz –en términos de validez diagnóstica y precisión–, efectiva –en términos de reducción de la mortalidad– y segura para el cribado y el diagnóstico del cáncer de mama?*

Los objetivos específicos del proyecto son evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de la tomosíntesis digital de mama más la mamografía digital comparada con la prueba de referencia (histología) como prueba diagnóstica y para el cribado del cáncer de mama, a través del análisis de las variables:

- Sensibilidad.
- Especificidad.
- Cocientes de probabilidad.
- Curva ROC.
- Variabilidad *intra e inter* observadores.
- Mortalidad.
- Efectos adversos.



# Metodología

## Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>41</sup>.

## Búsqueda

La búsqueda se centró en localizar estudios con fecha de publicación posterior a febrero de 2013 para actualizar el informe de evaluación de tecnologías publicado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía<sup>40</sup>. Se consultaron las siguientes bases de datos: MedLine, EMBASE y la *Web of Science* para el periodo comprendido entre marzo de 2013 y mayo de 2017.

También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan) y la Cochrane Library.

Se revisaron los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la plataforma de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud, la Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), NICE y la *American Cancer Society* (<http://www.cancer.org>) así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Se revisaron los registros de ensayos clínicos de la Cochrane Library, el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>), el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y el *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 2.

# Criterios de selección de los artículos recuperados

## Criterios de inclusión

Para la selección de los estudios, los criterios de inclusión quedaron definidos según los siguientes parámetros:

- **Población:** mujeres incluidas en programas de cribado de cáncer de mama o mujeres con sospecha diagnóstica que requieran pruebas complementarias para el diagnóstico de cáncer de mama.
- **Intervención:** tomosíntesis digital de mama más mamografía digital como prueba de cribado o de diagnóstico.
- **Comparación:** anatomía patológica.
- **Resultados:** validez diagnóstica, precisión, mortalidad o supervivencia y seguridad.

## Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones de tipo descriptivo narrativo, cartas el director, editoriales.
- Comunicaciones a congresos y comités de expertos.
- Estudios experimentales: estudios realizados en animales o ex vivo.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Estudios de pruebas diagnósticas fase II (casos – controles).
- Estudios que utilicen prototipos para la adquisición de imágenes 3D.
- Estudios en idiomas distintos al español, italiano, portugués e inglés.

## Extracción de los datos

La información fue extraída de los artículos seleccionados de forma independiente por dos revisores (ALM y SBL). Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de las pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Las variables específicas incluyeron indicadores de eficacia de la prueba como la validez diagnóstica y precisión (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad,

curva ROC y variabilidad *intra* e *inter* observadores), así como la efectividad medida en términos de mortalidad o supervivencia y los efectos adversos.

## Análisis estadístico

La combinación estadística de los datos se realizó con el programa estadístico Meta-Disc versión 1.3.

En cada una de las estrategias de aplicación de la prueba, se utilizaron dos procedimientos para explorar la fuente de variación, explícita o implícita, que puede suponer el uso de diferentes umbrales para definir los resultados de la prueba como positivos o negativos. En primer lugar, se evaluó el coeficiente de correlación de Spearman, que indicó efecto umbral cuando apareció correlación inversa entre especificidad y sensibilidad y, en segundo lugar, se examinó el gráfico plano ROC para detectar gráficamente la correlación entre sensibilidad y especificidad, que indicó efecto umbral cuando los puntos seguían un patrón curvilíneo.

Cuando no se detectó efecto umbral, se procedió al cálculo de índices agrupados por el método de Mantel-Haenszel (modelo de efectos fijos) o, para incorporar la variación entre estudios, por el método de DerSimonian Laird (modelo de efectos aleatorios) en ausencia o presencia de heterogeneidad, respectivamente. Los índices promedio se calcularon ponderados por la inversa de la varianza.

En presencia de efecto umbral, se ajustó la curva SROC<sup>a</sup>. Se eligió la curva SROC asimétrica o simétrica en función de la existencia o no de efecto umbral en la ORD. Para ello se calculó la función lineal de la suma logit VP + logit FP (S) mediante el modelo de Moses-Shapiro-Littenberg ( $D = a + bS$ ), donde D es el logaritmo de la OR diagnóstica, S es la medida del umbral o punto de corte, a es el log *odds ratio* cuando S es igual a 0 y b indica en qué medida esa OR depende del punto de corte. El método de estimación del modelo para la curva SROC se realizó por el método de los mínimos cuadrados ponderados. Los pesos fueron la inversa de la varianza del logaritmo del ORD.

Se evaluaron otras fuentes de heterogeneidad de las sensibilidades y especificidades existente entre los resultados de los estudios mediante la prueba Ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) y el índice de inconsistencia  $I^2$ . Se consideró que existía heterogeneidad significativa cuando se obtuvieron valores de  $p < 0,05$  y valores de  $I^2$  superiores a 50 %. Para valorar la heterogeneidad

---

<sup>a</sup> Gráfico bidimensional que, en un metanálisis de pruebas diagnósticas, representa en un eje la sensibilidad y en el otro (1-especificidad) para cada estudio individual y la curva que mejor se ajusta a ese conjunto de puntos (URL: <http://htaglossary.net/curva+SROC++%28n.f.%29#comments&highlight=ROC>).

de los cocientes de probabilidad, se usó la prueba Q de Cochrane usando como pesos los inversos de la varianza. Se realizó un análisis de subgrupos para descartar las causas de heterogeneidad.

Se consideraron valores de  $p$  inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos. Los intervalos de confianza al 95 % de la sensibilidad y la especificidad global se calcularon usando el método exacto para las proporciones binomiales basado en la distribución  $F$ .

Se eligió la opción de sumar 0,5 a todas las celdas de los estudios en los que alguna de las celdas fuera 0. Esta corrección no se aplica al cálculo de la sensibilidad y la especificidad, salvo en las gráficas donde se presente la curva SROC.

## Análisis de sensibilidad

Se examinó la robustez de los hallazgos mediante un análisis de sensibilidad que consideró diferentes asunciones. En primer lugar, se calculó el efecto global utilizando el modelo de efectos aleatorios y el de efectos fijos en los casos en los que el estadístico mostrara heterogeneidad. En segundo lugar, se analizó la variación en los resultados en función del tamaño de la muestra, el tipo de imagen adquirida por los equipos (sintetizada o integrada), la realización o no de seguimiento de las pacientes y de reuniones de consenso para la definición de un resultado positivo en el cribado. La prevalencia de cáncer de mama y el riesgo de sesgo se incluyó en los estudios sobre diagnóstico. Cuando el número de estudios lo permitió, se realizó una metarregresión, técnica similar a un modelo de regresión multivariante en el que estas características de los estudios se usaron como variables explicativas y la variable de efecto se consideró como variable dependiente.

Se indicó si estas circunstancias afectaron a la estimación combinada, definiendo la existencia de diferencias ( $p < 0,05$ ) en los parámetros mediante la comparación de proporciones para muestras independientes (programa EPIDAT).

## Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó por dos investigadores independientes utilizando la herramienta AMSTAR<sup>42</sup> para las revisiones sistemáticas. Se realizó un análisis crítico de los estudios de pruebas de cribado y diagnósticas utilizando la herramienta QUADAS-2<sup>43,44</sup> y el nivel de evidencia teniendo en cuenta los niveles propuestos por NICE<sup>45</sup>.

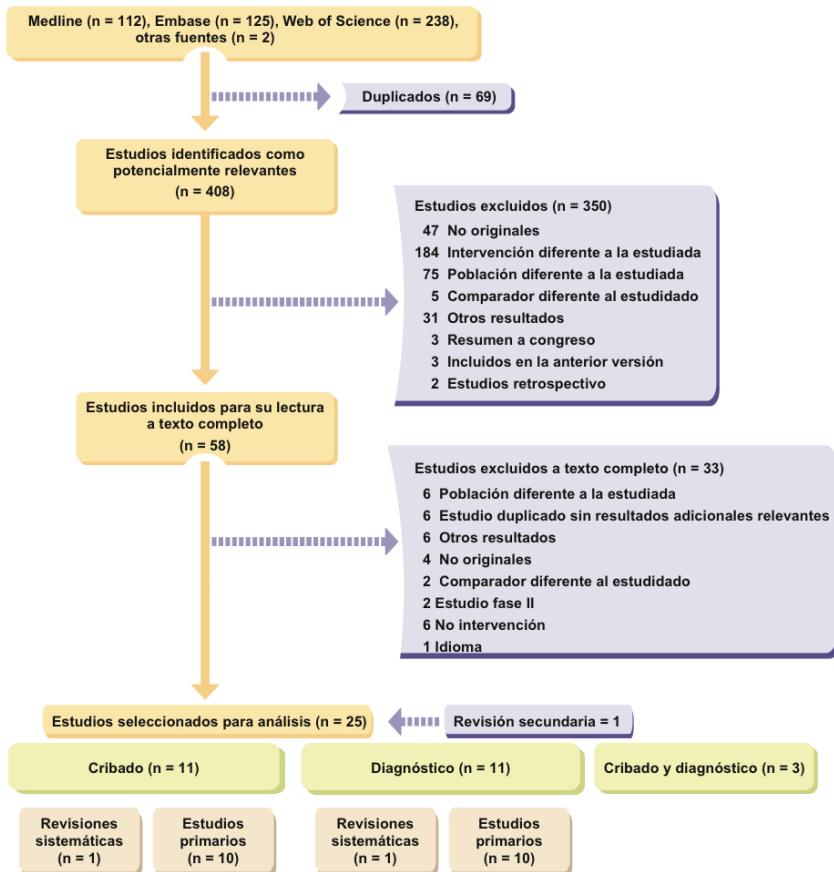
# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Se recuperaron 477 referencias bibliográficas en las bases de datos documentales. Una vez eliminados 69 artículos duplicados, se procedió a la revisión, por título y resumen, de los 408 trabajos, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se excluyeron 350 artículos. Se recuperaron 58 a texto completo, 33 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación porque la población no correspondía a mujeres incluidas en pruebas de cribado o diagnósticas para el cáncer de mama, ser un estudio contenido en una publicación posterior, recoger otros resultados, no incluir la intervención definida o los comparadores establecidos o ser estudios no originales. Un trabajo se excluyó por idioma (Anexo 3). Se incluyeron finalmente 25 artículos, 11 estudios sobre cribado<sup>6,46-55</sup> (dos de ellos fueron estudios económicos<sup>54,55</sup>), 11 sobre diagnóstico<sup>56-66</sup> y 2 trabajos que incluían ambas estrategias<sup>67,68</sup>. Un estudio evaluó sólo aspectos relacionados con la seguridad<sup>69</sup>.

En la revisión secundaria se recuperó un artículo que cumplió con los criterios de inclusión<sup>70</sup>.

**Figura 1. Diagrama de flujo**



# Descripción y calidad de los artículos

## Revisión sistemática

Se ha seleccionado para el análisis 3 revisiones sistemáticas<sup>46,56,67</sup>: 1 sobre cribado y diagnóstico, otra sobre cribado y la tercera sólo sobre diagnóstico.

### Descripción y calidad de las revisiones sistemáticas

En enero de 2014, la *BlueCross BlueShield Association*<sup>67</sup> (EE.UU.) publicó una revisión sistemática que evaluó la eficacia, en términos de sensibilidad, especificidad y cifras de rellamadas, de la mamografía con 2 proyecciones más tomosíntesis en el diagnóstico y cribado de cáncer de mama. La búsqueda de la evidencia disponible finalizó en junio de 2013 aunque se actualizó sin definir la fecha final. Se incluyeron un total de 6 estudios primarios (escritos en 8 publicaciones) en el cribado y otros 6 para el diagnóstico. La revisión fue valorada de buena calidad según la herramienta AMSTAR (Anexo 4). La probabilidad de sesgo de selección fue baja considerando que la búsqueda bibliográfica incluyó varias fuentes de datos, entre ellas Medline, Embase y Cochrane Library. Se mostró la estrategia de búsqueda aunque no se ofreció información sobre los artículos excluidos ni los motivos de exclusión. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane (herramienta QUADAS-2). Todos los estudios fueron clasificados como riesgo de sesgo medio o alto en el cribado y alto para todos, excepto uno de los trabajos sobre diagnóstico. Los resultados fueron analizados de forma cualitativa. No se valoró la probabilidad de sesgo de publicación y no se dejó constancia del apartado de declaración de intereses. A pesar de ello se consideró baja la probabilidad de aparición de sesgos que pudieran alterar los resultados de forma global.

En la revisión que realizó Hodgson<sup>46</sup> sobre la tomosíntesis como prueba en el cribado, la búsqueda finalizó en octubre de 2014. Se incluyeron 5 estudios, 2 prospectivos en el ámbito europeo, también recogidos en la anterior revisión aunque se incluyeron publicaciones adicionales que aportaron datos de bondad de la prueba al año de seguimiento, más 3 estudios retrospectivos con menor número de participantes realizados en EE.UU., uno de ellos incluido en la revisión realizada por la *BlueCross Association*. La calidad fue alta, con bajo riesgo de sesgo. La calidad de los estudios originales fue descrita por los autores como alta en todos menos en uno, que fue incierto. Sin embargo, el riesgo de sesgo de verificación diferencial fue alto ya que sólo se realizó seguimiento en las pacientes con resultado

positivo de la prueba a estudio. Así mismo, la prueba de referencia no estuvo cegada en ninguno de los estudios recuperados, aunque los autores no consideraron que este hecho pudiera modificar los resultados de la revisión. Los resultados fueron analizados de forma cuantitativa cuando fue posible. No se valoró la probabilidad de sesgo de publicación por el limitado número de estudios y se dejó constancia del conflicto de intereses.

Por último, en el metanálisis realizado por Lei *et al.*<sup>56</sup> se revisó la bibliografía hasta junio de 2013. Su objetivo fue evaluar la validez de la tomosíntesis con una proyección más mamografía con 2 proyecciones en el diagnóstico de patología de la mama. La calidad metodológica se consideró alta. Se incluyeron 7 estudios con bajo riesgo de sesgo, 2 de ellos prospectivos, en los que todas las pacientes tenían lesiones clasificadas como BI-RADS ≥ 2.

## Principales resultados de las revisiones sistemáticas

### Cribado

Los resultados se basaron fundamentalmente en 2 estudios prospectivos de base poblacional (programas de cribado bienales en Noruega e Italia) en los que participaron 12.621 y 7.292 mujeres con una media de edad de 55,3 años (rango 50 – 69 años) y 58 (rango 48 – 71 años), respectivamente. Estos estudios fueron también incluidos y descritos en la presente revisión. La información limitada sobre los cánceres de intervalo no hizo posible el cálculo absoluto de la sensibilidad y especificidad, estando limitada a un año de seguimiento de los casos negativos. Esta fue una de las limitaciones encontradas por los autores<sup>46</sup>.

En el resto de los estudios (retrospectivos), no se ofreció información sobre los resultados de la prueba en cuanto a sensibilidad o especificidad.

- **La sensibilidad:** fue superior para la tomosíntesis más mamografía al año de seguimiento tanto en el estudio noruego (83 % vs. 64%), como en el italiano (STORM)<sup>46</sup> (90,77 % vs. 60%). En los trabajos con riesgo de sesgo medio-alto, la sensibilidad estuvo entre 76 % y 93 %.
- **Especificidad:** similares valores en ambas pruebas (96,49 % vs. 95,55%) recogidos en el estudio STORM<sup>46</sup>. La revisión *BlueCross* recogió valores entre 72 % y 89 % frente a 58 % – 86 % con la mamografía sola<sup>67</sup>.
- **Detección de cáncer:** el metanálisis realizado mostró diferencias en las cifras de detección de cáncer por 1000 mujeres cribadas a favor

de la tomosíntesis más mamografía (2,43; IC 95 %: 1,76 – 3,1), así como en el cáncer invasivo (2,33/1000 mujeres cribadas; IC 95 %: 1,67 – 3)<sup>46</sup>. No hubo diferencias en la detección de cánceres no invasivos (carcinoma ductal *in situ*).

- **Rellamadas:** se observaron menos falsos positivos y porcentajes de rellamadas cuando se combinó tomosíntesis y mamografía comparado con mamografía sola<sup>46</sup>. La diferencia por 1000 mujeres cribadas fue entre -9,3 (IC 95 %: -11,8 a -7,2)<sup>49</sup> y -8<sup>51</sup>. En el porcentaje de rellamada, la diferencia fue -6 (IC 95 %: -8,7 a -4,9). En los trabajos retrospectivos americanos<sup>46</sup>, se observó de igual modo una reducción en las rellamadas en el grupo cribado con mamografía más tomosíntesis (entre -16,2 y -72,5/1.000 mujeres cribadas).
- **Área bajo la curva:** valores de 0,89 mostraron un buen funcionamiento global de la combinación de imágenes.

## Diagnóstico

Los estudios recuperados evaluaron mujeres con hallazgos sospechosos en el cribado o mujeres sintomáticas. El tipo de hallazgo mamográfico varió en función de los trabajos, así como la población y las características técnicas de la mamografía. El número de mujeres estudiadas osciló entre 52 y 738 con edades medias de 50 a 57 años. En el metanálisis, se incluyeron 2014 pacientes con 2666 lesiones de mama<sup>56</sup>. El análisis mostró alto grado de heterogeneidad que podría estar ocasionada por las diferencias en los umbrales establecidos en cada estudio. No obstante, al realizar el análisis de sensibilidad los resultados se mantuvieron estables. Así mismo, la meta-regresión no mostró evidencia de heterogeneidad relacionada con las 8 covariables definidas como posibles factores de confusión (prospectivo/retrospectivo, año de publicación, calidad metodológica, número de proyecciones, edad de las mujeres mayor o menor a 40 años, rellamadas, marcas comerciales, estudios americanos frente a los no americanos).

- **Bondad de la prueba:** la sensibilidad combinada (análisis por mama) fue alta para ambas estrategias de diagnóstico, aunque ligeramente superior cuando se incluyó la tomosíntesis (90 % vs. 89%). La especificidad experimentó un aumento, de 72 % a 79 %. Los cocientes de probabilidad positivos fueron bajos (3,5 y 2,83, respectivamente), con mejores resultados para los cocientes de probabilidad negativos (0,15 vs. 0,18). En la revisión cualitativa realizada por la *BluCross*, el estudio con mayor número de participantes mostró un aumento de la sensibilidad (desde 97,5 % hasta 100 %), así como de la especificidad (desde 51 % hasta 74 %)<sup>67</sup>. El resto de los trabajos

mostraron altas cifras de sensibilidad (entre 96 % y 100 %), similares con ambas técnicas diagnósticas.

- El **área bajo la curva** combinada fue similar para ambas estrategias, mostrando un alto rendimiento global. El índice Q (punto de la curva ROC en el que la sensibilidad y especificidad son iguales) fue 0,7973.

Los autores concluyeron que la evidencia disponible hasta el momento, tanto en el cribado como en el diagnóstico, sobre el uso de la tomosíntesis de mama más la mamografía vs. mamografía sola fue insuficiente para permitir emitir conclusiones sobre su efecto en los resultados en salud<sup>47</sup>. Sin embargo, la detección de un mayor número de cánceres invasivos incrementaría la efectividad del programa de cribado, y la disminución de las rellamadas podría traducirse en una reducción de costes y de la ansiedad que sufren las mujeres con falsos positivos<sup>46</sup>. En el lado opuesto, Lei *et al.*<sup>56</sup> destacaron la superioridad de la tomosíntesis con respecto a la mamografía convencional, proponiendo esta tecnología como probable primera elección para la evaluación de lesiones en la mama.

**Tabla 4. Características y resultados de las revisiones sistemáticas recuperadas**

Autor y año	Propósito de la prueba	Estudios incluidos		Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	Sensibilidad (rango %)	Especificidad (rango %)	Rellada (rango %)	Área bajo la curva ROC
		n	Referencia					
<b>BluCross, 2014<sup>57</sup></b>	Cribado	6	Skaane 2013 Ciatto 2013 Rafferty 2013 Gur 2011 Rose 2013 Haas 2013	Medio-alto	2D+3D: 76 – 93 2D: 68 – 88	2D+3D: 72 – 89 2D: 58 – 86	2D+3D: 3 – 46 2D: 5 – 56	2D+3D: 0.89 2D: 0.82
	Diagnóstico	6	Bernardi 2012 Branch 2013 Tagliafico 2012 Zuley 2013 Skaane 2012 Michell 2012	Alto	2D+3D: 96 – 100 2D: 96 – 98	2D+3D: 26 – 74 2D: 15 – 94	ND	2D+3D: 0.87 – 0.97 2D: 0.83 – 0.9
	<b>Hodgson, 2016<sup>58</sup></b>	5 (en 16 artículos)	Estudios europeos prospectivos: STORM (Ciatto 2013, Houshami 2014, Bernardi 2014, Caumo 2014), OTST (Skaane 2013A, 2013B, 2014)  Estudios retrospectivos: Destounis 2014 Friedewald 2014 Duran 2015 Greenberg 2014 Hass 2013 Rose 2013,2014 Lourenco 2014 Gennaro 2010 Gur 2009 Michell 2012 Svahn 2012, 2011 Teirstra 2010 Thibault 2013	Bajo (Lourenco riesgo incierto)	2D+3D: 90,77 (IC 95 %: 80,7 – 96,51)* 2D: 60 (IC 95 %: 47,1 – 71,96)*	2D+3D: 96,49 (IC 95 %: 96,04 – 96,90)* 2D: 95,55 (IC 95 %: 95,04 – 96,01)*	ND	2D+3D: 2,78 – 4,3 2D: 2,1 – 5
				<b>Lei 2014<sup>59†</sup></b>	Bajo	2D+3D: 90 (IC 95 %: 87 – 92) 2D: 89 (IC 95 %: 86 – 91) 2D: 72 (IC 95 %: 70 – 74)	ND	2D+3D: 4,2 – 8,95 2D: 9,3 – 11,45

ND: no descrito.

\*: resultados procedentes de estudio STORM.  
†: resultado procedente del metanálisis.

## Estudios originales en el cribado

Se localizaron 7 estudios con población incluida en los programas de cribado según criterios establecidos para cada país<sup>47,49,50-53,70</sup> y 2 trabajos en los que, aún cuando el objetivo fue la evaluación de la prueba en este ámbito de actuación, las mujeres seleccionadas fueron aquellas procedentes de cribado positivo<sup>6,48</sup>. Este fue el diseño más frecuentemente encontrado en los estudios incluidos en la revisión sistemática que se pretende actualizar, y que tenían problemas importantes en el espectro de población. Por ello, su descripción se realiza de forma desagrupada, dando mayor peso al grupo de estudios procedentes de participantes reales en los cribados poblacionales.

Este grupo de estudios se realizaron en Italia (STORM<sup>47,49</sup>), Noruega (OTST<sup>51,52</sup>), Suecia y USA. En todos excepto uno de estos trabajos<sup>70</sup>, se cribó a una sola cohorte de población con mamografía convencional FFDM (2D) así como con la combinación de mamografía más tomosíntesis (2D+3D), de forma prospectiva para evaluar las diferencias entre la utilización de ambos métodos. Sin embargo, Conant *et al.*<sup>70</sup> estudiaron dos cohortes retrospectivas, una que empleó para la realización del cribado las imágenes 2D+3D y la otra sólo la mamografía 2D.

De los 2 trabajos con población seleccionada procedente de cribado con hallazgos positivos, el estudio TOMMY<sup>6</sup> se realizó en Reino Unido y estuvo compuesto por 2 fases, una retrospectiva y otra prospectiva. Incluyeron además, a mujeres con factores de riesgo moderado/alto por tener historia familiar de cáncer de mama que asistieron a cribado ( $n = 1040$ ). Las imágenes tomadas en la fase prospectiva se recuperaron para enviarlas a Hologic para la producción de imágenes 2D sintéticas (fase retrospectiva). Las imágenes fueron aleatorizadas para adjudicarles un radiólogo y un centro (40 casos por lector y por semana). Cada caso fue interpretado por 3 lectores de diferentes centros, uno usando la imagen 2D sola, otro la combinación mamografía 2D más tomosíntesis y el tercero usando la imagen sintetizada. En el caso de las mujeres con riesgo moderado/alto de cáncer de mama, los radiólogos no tuvieron acceso a las mamografías del cribado ni a exámenes previos, así como tampoco al diagnóstico de cada paciente. Las características se describen en la Tabla 5 y 6.

## Descripción de la población

En el estudio STORM<sup>49</sup>, se incluyeron 7.292 mujeres asintomáticas con una edad mediana de 58 años (rango entre 48 – 71 años) incluidas en el programa de cribado poblacional desde agosto de 2011 hasta junio de 2012. Las participantes en los cribados de cáncer de mama se someten a mamografía una vez cada 2 años. Durante 2013 – 2015 se analizaron 9.677 imágenes (9.672 mujeres) como parte del estudio STORM-2<sup>47</sup>, que añadió las imágenes sintetizadas a la realización del cribado, lo que permitió la comparación de las 3 estrategias (imagen integrada o sintetizada *versus* mamografía 2D).

El estudio noruego tuvo 2 fases. En la primera, el programa estaba constituido por 4 brazos con lectura independiente de 4 radiólogos: mamografía convencional FFDM, 2D más diagnóstico asistido por ordenador (CAD), 2D+3D y 2D+3D con imágenes sintetizadas<sup>51,52</sup>. Participaron 12.631 mujeres entre noviembre de 2010 y diciembre de 2011 (el 70,3 % de las mujeres sometidas a cribado poblacional). El programa de cribado en Noruega invita a mujeres de entre 50 y 69 años y la mamografía se realiza con 2 proyecciones de forma bienal. Se excluyeron mujeres con implantes y con discapacidad. En la segunda fase, participaron 12.270 mujeres entre enero y diciembre de 2012. También se incluyeron mujeres que tuvieran algún síntoma clínico (n = 71 mujeres sintomáticas con mamografía negativa)<sup>52</sup>.

En Suecia<sup>50</sup>, el programa de cribado incluye mujeres desde 40 a 74 años a las que se les realiza la mamografía de forma bienal excepto para el grupo entre 40 – 55 años, que son invitadas cada 18 meses. En el estudio Malmö se tomó una muestra de la población asistida entre enero de 2010 y diciembre de 2012.

Un cuarto estudio se realizó de forma prospectiva entre los años 2010 y 2014 en un centro de EE.UU. de América, en el que se cribó sólo a mujeres entre 34 y 56 años que no se hubieran sometido a cribado de cáncer de mama con anterioridad. Se incluyeron 1080 mujeres con una media de 43 años de edad, con un alto porcentaje de ellas con mama densa (55 %)<sup>53</sup>.

Conant *et al.*<sup>70</sup> estudió 2 cohortes de pacientes para comparar ambas estrategias de cribado. Las cohortes fueron retrospectivas (enero 2011 – diciembre 2014) procedentes de un registro con datos de diversos hospitales de EE.UU. La tomosíntesis se realizó a petición de la participante o del clínico, en algunas ocasiones en mujeres con mama densa y en mujeres sin imágenes previas (cribado prevalente).

## Descripción de la intervención

### Prueba a estudio

Los equipos utilizados fueron *Selenia Dimensions Unit* (excepto el estudio sueco que utilizó el equipo proporcionado por Siemens), con integración de imágenes 2D y 3D (modo COMBO), tomando las 2 imágenes al mismo tiempo y con una sola compresión<sup>47,49,51,52</sup>. En el estudio STORM-2 también se usó el software que permitió la imagen 2D sintetizada a partir de la 3D. Se tomaron 2 vistas (MLO y CC) en todos los trabajos excepto en Lang *et al.*<sup>50</sup>, que donde se tomó la proyección MLO en la tomosíntesis combinada con la CC de la mamografía digital.

La interpretación de las imágenes fue doble e independiente, excepto en el estudio de Conant *et al.*<sup>70</sup>, que no proporcionó esta información. Los radiólogos fueron profesionales experimentados con un amplio número de años de actividad en el diagnóstico por imagen de la mama.

La decisión de rellamar se tomó por consenso entre los radiólogos en todos los trabajos excepto en el estudio STORM, donde se consideraron como resultado positivo cuando al menos uno de los radiólogos recogió algún hallazgo (sin especificar qué criterios se usaron) en cualquiera de las imágenes (2D o 2D más 3D).

En la mayoría de los estudios se tuvieron en cuenta mamografías anteriores cuando éstas estuvieron disponibles, al igual que se haría en la práctica clínica real<sup>47,49,51-53</sup>.

### Prueba de referencia

En caso de rellamada, el procedimiento diagnóstico seguido dependió de cada centro, donde las pruebas de confirmación fueron vistas adicionales de mamografía, ultrasonidos, RM, o biopsia cuando estuvo indicado<sup>47,49,51,52</sup>. En cualquier caso, todos los casos de cáncer de mama tuvieron confirmación histológica.

En los casos de cribado negativo, se realizó seguimiento durante al menos 1 año, detectando cánceres de intervalo en ese periodo en el estudio STORM. Sin embargo, en el trabajo noruego no se realizó seguimiento de las mujeres sin hallazgos en la prueba de cribado<sup>51,52</sup>. En el trabajo de Sumkin *et al.*<sup>53</sup>, no se proporcionó información sobre este aspecto.

**Tabla 5. Características de la población incluida en los estudios sobre cribado de base poblacional**

Autor, año y país	Fase Sackett	N Pacientes/Imágenes	Edad mediana (RI)	Mama densa (BI-RADS 3 – 4/c – d)	Mujeres en cribado inicial (%)	Criterio para considerar un resultado positivo	Inclusión calcificaciones	Seguimiento
STORM 2014 <sup>49</sup> Italia	III	7.292/7.293	58 (54 – 71)	16,6%	ND	Sí (no se especifican exclusiones)	1 año	
STORM-2 2016 <sup>47</sup> OTST <sup>51</sup> 2013 Noruega	II	9.672/9.677	58 (53 – 63)	26,78%	ND	Escala propia* ≥ 2 (sólo se excluyeron mujeres con implantes mamarios y que no puedan estar de pie)	Sí (no se especifican exclusiones)	No seguimiento
OTST-2 2014 <sup>52</sup>	II	1.2270	59,2 (media)	ND	90		Sí (no se especifican exclusiones)	
Malmö 2016 <sup>50</sup> Suecia	II	7.500	56 media (rango 40 – 76)	42%	20	Similar a BI-RADS 3, 4, 5 (sólo se excluyeron embarazadas, mujeres de habla no inglesa/no sueco)	Sí (10 %) (no se especifican exclusiones)	≥ 1 año
Conant 2016 <sup>70</sup> USA	III-R	25.268 (113.061 para la 2D)	50 – 74:74%	37,2% 34% <sup>t</sup>	11,6 7,9 <sup>t</sup>	BI-RADS 0, 3, 4, 5	Sí (no se especifican exclusiones)	1 año
Sumkin 2015 <sup>53</sup> USA	III	1.080	42,03 ± 3,75 (media ± DE)	54,9%	100	BI-RADS 0 <sup>c</sup>	Sí (no se especifican exclusiones)	ND

DE: desviación estándar; ND: no descrito; R: retrospectivo; RI: rango intercuartílico.

\*1: normal o definitivamente benigno (negativo).  
2: probablemente benigno (consenso).

3: indeterminado (consenso).

4: probablemente maligno (positivo).

5: maligno (positivo).

t: en la cohorte 2D.

c: f: no se incluyeron en el estudio BI-RADS 3, 4 y 5.

**Tabla 5.1. Características de la población incluida en los estudios sobre cribado con población procedente de mujeres con cribado positivo**

<b>Autor, año y país</b>	<b>Fase Sackett</b>	<b>N Pacientes/Imágenes</b>	<b>Edad</b>	<b>Mujeres en cribado inicial (%)</b>	<b>Criterio para considerar un resultado positivo</b>	<b>Inclusión calcificaciones</b>	<b>Seguimiento</b>
<b>Tommy trial<sup>45</sup> 2015 UK</b>	III-R	7060 Cribado positivo: 6.020 Alto riesgo: 1.040	ND	50 – 100 <sup>f</sup> 30,1 %	ND	Escala propia* ≥ 3	Si (14,8 %) ND
<b>Carbonaro 2016<sup>48</sup> Austria/Italia</b>	II	280	55 años (rango 45 – 74) 50 – 69/bienal 50 – 75/bienal 45 – 49 anual	50,7 %	ND	ND	Si Mediana 2 años (rango 1 – 3)

ND: no descrito; R: retrospectivo.

\*3: probablemente benigno (rellamar).

4: sospechoso (rellamar).

5: maligno (rellamar).

†: evaluación visual de la densidad de la mama en la cohorte 2D.

**Tabla 6. Descripción de la intervención en los estudios sobre cribado**

Autor y año	Equipo	Proyección	Dosis (mGy)	Tiempo (segundos)	Definición de cribado positivo	Estación de trabajo	Doble lectura	Número de radiólogos. (formación en imagen mama)
<b>BASE POBLACIONAL</b>								
<b>STORM 2014<sup>49</sup></b>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	MLO CC	2,99 ± 0,39	ND	Alguno de los radiólogos recoge un hallazgo positivo	ND	Sí, independiente	8 (media de 8 años de experiencia y curso básico en mamografía integrada 2D+3D)
<b>STORM-2 2016<sup>47</sup></b>	Selenia Dimensions COMBO C-View 2D-software	MLO CC	3D: 1,87 ± 0,67 2D+3D: 3,22 ± 1,16	ND	Alguno de los radiólogos recoge un hallazgo positivo	ND	Sí, independiente	7 (media de 13 años de experiencia. Entrenamiento en 3D y media de uso de 2,7 años)
<b>OTST 2013<sup>51</sup></b>	Selenia Dimensions COMBO Hologic CAD: Image-Checker 9.3; Hologic	MLO CC	2D+3D: 3,52 ± 1,08 2D+3D: 1,95 ± 0,58	media de 89/lectura	Hallazgo positivo por consenso	Si	Sí, independiente	8 (media de 16 años de experiencia y curso intensivo de 4 horas)
<b>OTST 2014<sup>52</sup></b>	Selenia Dimensions C – View Software Module	MLO CC	2D+3D*: 1,95 ± 0,58	media de 89/lectura	Hallazgo positivo por consenso	Si	Sí, independiente	8 (media de 16 años de experiencia y curso intensivo de 4 horas)
<b>Malmö 2016<sup>50</sup></b>	Mammomat Inspiration Siemens	MLO	3D: 1,6	ND	Hallazgo positivo por consenso	ND	Sí, independiente	6 (media 26 años rango 8 – 41,2 años en 3D más curso)
<b>Conant 2016<sup>50</sup></b>	Selenia Dimensions ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Radiólogos con experiencia de al menos 50 cribados con 3D Y con 2D
<b>Sumkin 2015<sup>53</sup></b>	Selenia Dimensions Hologic	MLO CC	2D CC: 1,96 ± 0,72 2D MLO: 2,08 ± 0,74 3D CC: 2,10 ± 0,65 3D MLO: 2,21 ± 0,77	ND	Hallazgo positivo sin consenso	Si	Sí, independiente	14 (rango 5 – 28 años de experiencia en cribado mama y 3 – 9 en 2D+3D)
<b>POBLACIÓN PROCEDENTE DE CRIBADO POSITIVO</b>								
<b>TOMMY trial 2015<sup>54</sup></b>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	MLO CC	3D: 4 2D+3D: 7	ND	Hallazgo positivo sin consenso	Si	No, simple para las mujeres rellamadas del cribado	16/experimentados en mamografía, con >2 años o >5.000 cada año, participación en la autoevaluación PERFORMS y con entrenamiento según NHSBSP
<b>Carbonaro 2016<sup>55</sup></b>	Giotto Tomo, Internazionale Medico-Scientifica, Bologna, Italy	MLO CC	ND	ND	Hallazgo positivo con consenso o discrepancias con un tercer radiólogo cegado	Si	Sí, independiente	2 (4 y 6 años de experiencia en imagen de mama con experiencia en tomosíntesis)

CC: craneocaudal; MLO: medio-lateral oblicua; NHSBSP: National Health Service Breast Screening Programme; ND: no descrito.

\*: imagen 2D sintetizada.

## Descripción de las medidas de resultado

### Eficacia: validez diagnóstica y precisión

En la mayoría de las ocasiones, se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad a partir de los datos extraídos de los artículos para crear la tabla 2x2. La unidad de análisis fueron mujeres o lesiones. En los artículos pertenecientes al estudio STORM, no se especificó el criterio para considerar un resultado como positivo, mientras que en el resto se siguieron criterios conservadores.

El trabajo en el que se compararon estos parámetros en dos cohortes de mujeres cribadas con imágenes 2D+3D frente a 2D, se realizó un análisis de regresión logística en el que se calcularon OR. El modelo se ajustó por centro, edad de la mujer, densidad de la mama y si fue o no el primer examen de cribado. Un análisis adicional ajustó por etnia y por radiólogo (diferencias en rellamadas)<sup>70</sup>.

El área bajo la curva fue calculado en el estudio TOMMY mediante el método De Long *et al.*<sup>71</sup> (no paramétrico). Sólo un estudio, Carbonaro *et al.*<sup>48</sup>, ofrecieron información sobre el acuerdo interobservador mediante el coeficiente *kappa* de Cohen.

### Efectividad

Ninguno de los artículos estudió la efectividad en términos de supervivencia o mortalidad.

### Otros resultados: indicadores de rendimiento de los programas de cribado

- Detección de cáncer/1000 mujeres cribadas: calculado como el número de cánceres detectados por cada modalidad de cribado por 1000 mujeres cribadas<sup>47,49,51,52</sup>.
- Tasa de rellamada: calculado como el porcentaje de participantes en las que el cribado resultó positivo con respecto al total de mujeres cribadas.
- Porcentaje de falsos positivos o porcentaje de participantes en el cribado que fueron recitadas por un falso positivo entre el total de mujeres cribadas.

### Riesgo de sesgo

Los estudios de base poblacional estuvieron, por lo general, correctamente realizados, con población representativa de las mujeres participantes en los programas de cribado, con descripción adecuada de la prueba a estudio y

aplicación de un *gold* estándar adecuado. No obstante, en todos los trabajos hubo problemas relacionados con la no realización de la prueba de referencia a todas las participantes, independientemente del resultado de la prueba a estudio (Anexo 5). Los trabajos tuvieron un nivel de evidencia igual a I, excepto Sumkin *et al.*<sup>53</sup> con nivel de evidencia igual a II.

### **Selección de los pacientes**

Los criterios de selección estuvieron bien descritos, formando parte de los estudios aquellas mujeres asintomáticas que acudían a los respectivos programas de cribado poblacional. La muestra fue prospectiva, reclutando a las participantes de forma consecutiva (aunque en el estudio de Conant *et al.*<sup>70</sup> el análisis fue retrospectivo). En la mayoría de los trabajos no se especificaron exclusiones, y cuando las hubo, estas no afectaron a la representatividad de la muestra. Uno de los trabajos se realizó en mujeres jóvenes sin cribados anteriores<sup>53</sup>, por lo que las características de las mujeres variaron con respecto al resto de los estudios.

- **Riesgo de sesgo: bajo.** La prevalencia de la enfermedad entre las mujeres cribadas en los estudios estuvo entre 0,56 % y 0,95 %.
- **Aplicabilidad:** el espectro de población fue el adecuado, incluyendo mujeres asintomáticas con distribución de las características de la mama similares a las de la población diana. Dos de los estudios fueron desarrollados en ámbito europeo, mientras que Conant *et al.*<sup>70</sup> y Sumkin *et al.*<sup>53</sup> se realizaron en EE.UU. El tamaño de la muestra fue elevado, aunque sólo el estudio STORM<sup>49</sup> detalló el cálculo del tamaño muestral y en el trabajo de Lang *et al.*<sup>50</sup> se ofrecieron resultados de la primera mitad de la muestra al ser un análisis exploratorio.

### **Prueba a estudio**

Todos los estudios, excepto Conant *et al.*<sup>70</sup> y Lang *et al.*<sup>50</sup>, describieron la prueba proporcionando suficiente información para permitir su reproducibilidad. Del mismo modo, la lectura e interpretación de la prueba se realizó sin conocimiento de la prueba de referencia, ya que se realizó en primer lugar. Conant *et al.*<sup>70</sup>, sin embargo, no ofrecieron información a este respecto, y aunque la cohorte fue prospectiva, la evaluación de los resultados se realizó retrospectivamente. En el trabajo STORM<sup>47,49</sup>, no se especificó el punto de corte utilizado para considerar positiva una imagen, mientras que en el resto de los estudios utilizaron la escala BI-RADS o una de elaboración propia.

- **Riesgo de sesgo: bajo.** En el estudio de Conant *et al.*<sup>70</sup> y Lang *et al.*<sup>50</sup> fue incierto.

- **Aplicabilidad:** cuando se interpretaron los resultados, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual, de manera que se revisaron mamografías previas<sup>47,49,50-53</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta los diferentes métodos de lectura utilizados en los programas de cribado, ya que, mientras en el estudio noruego se establecieron reuniones de consenso, en el programa italiano y el trabajo de Sumkin *et al.*<sup>53</sup> se consideró como prueba positiva cuando alguno de los radiólogos encontró un hallazgo en la imagen. También dificultó la aplicabilidad de los resultados la variabilidad existente en cuanto a experiencia y formación de los radiólogos participantes.

### ***Prueba de referencia***

La prueba de referencia fue el protocolo habitual en cada programa de cribado (sin especificar los procedimientos seguidos) de proyecciones adicionales o realización de otras pruebas de imagen y/o la histología. Si bien, la confirmación del diagnóstico se realizó en todos los casos mediante anatomía patológica. No se indicó en ninguno de los estudios, la información clínica o radiológica que los patólogos disponían para el análisis de las muestras.

- **Riesgo de sesgo:** la prueba a estudio no formó parte de la histología o del seguimiento, por lo que el riesgo de incorporación fue bajo. Sin embargo, hubo incertidumbre en cuanto a la correcta clasificación de las pacientes con resultados negativos en el cribado.
- **Aplicabilidad:** las condiciones de uso de la prueba de referencia fueron las habituales en la práctica clínica de cada programa de cribado, en lo que lo habitual sería el uso del doble gold estándar.

### ***Flujo de pacientes y cronograma***

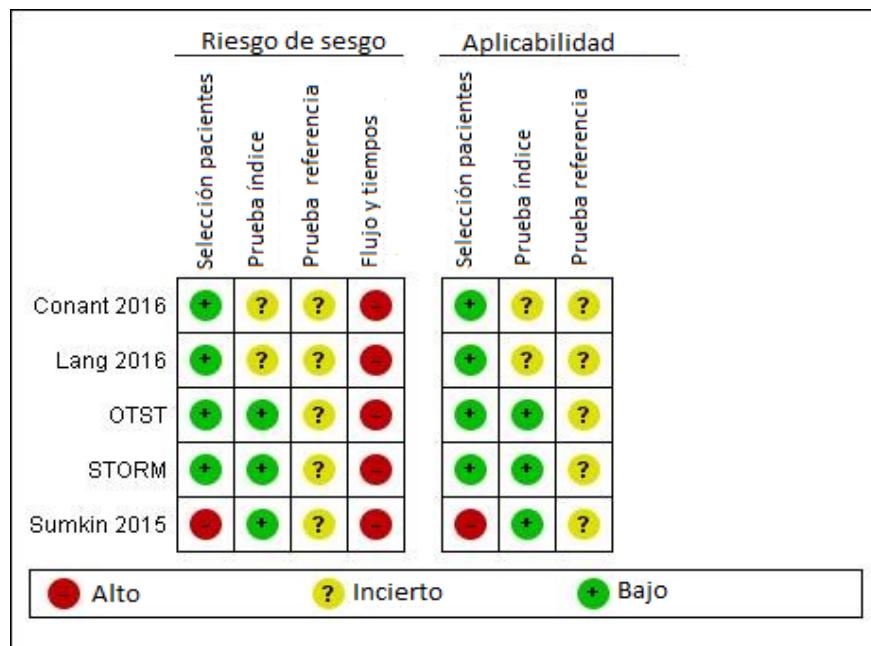
La prueba de confirmación diagnóstica se realizó exclusivamente a mujeres con sospecha de cáncer de mama. Para las mujeres con cribado negativo se hizo seguimiento durante al menos 1 año en los trabajos STORM<sup>47,49</sup>, Malmö<sup>50</sup> y Conant *et al.*<sup>70</sup> sin especificar los métodos utilizados.

El intervalo de tiempo transcurrido entre prueba de cribado y confirmación diagnóstica no se especificó en ninguno de los trabajos. Sin embargo, en la práctica habitual este periodo es suficientemente corto para descartar la formación de un nuevo tumor. En el caso del seguimiento de los cribado negativos, no es posible descartar esta opción.

En el estudio de Sumkin *et al.*<sup>53</sup>, no se incluyeron pacientes con BI-RADS superiores a 2.

**Riesgo de sesgo: alto.** No hubo sesgo de desgaste al no producirse pérdidas en los estudios. Sin embargo, la aplicación de una doble prueba de referencia hizo altamente probable el sesgo de verificación diferencial, que en este caso sobreestimaría la sensibilidad y especificidad de la tomosíntesis.

**Figura 2. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio en el cribado**



De forma similar, los estudios con población seleccionada de cribado positivos estuvieron correctamente realizados, con descripción adecuada de la prueba a estudio y lectura cegada de los resultados. No obstante, la población estuvo seleccionada partiendo de mujeres con hallazgos positivos en el cribado 2D o mujeres con riesgo moderado/alto, con una alta proporción de casos de cáncer. De esta forma, es probable la presencia de sesgo de verificación parcial, donde la sensibilidad estaría sobreestimada mientras que se infraestimaría la especificidad. En todos los trabajos hubo problemas relacionados con la no realización de la prueba de referencia a todas las participantes, independientemente del resultado de la prueba a estudio, si bien, la confirmación del diagnóstico se realizó en todos los casos mediante anatomía patológica. Además hubo sesgo de desgaste al producirse pérdidas sin explicar. Los trabajos tuvieron un nivel de evidencia igual a II<sup>6,48</sup>.

**Figura 3. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio en el cribado con población seleccionada**

	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia	Flujo y tiempos	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Carbonaro 2016	●	+	?	●	●	+	?
TOMMY trial 2015	●	+	?	●	●	+	?
<span style="color:red;">●</span> Alto <span style="color:yellow;">?</span> Incierto <span style="color:green;">+</span> Bajo							

### Principales resultados de los estudios en el cribado

No se localizó ningún estudio que recogiera resultados de mortalidad relacionada con el cáncer de mama, mortalidad por todas las causas o calidad de vida.

### Validez diagnóstica

Se incluyeron en el metanálisis los trabajos con un espectro de población adecuada al cribado<sup>47,49,50-52,70</sup>. No se observó efecto umbral (Anexo 6).

- **Sensibilidad:** el metanálisis mostró una sensibilidad de 92 % (IC 95 %: 90 % – 94 %) que no presentó variaciones significativas en el análisis de subgrupos. En la imagen integrada, la sensibilidad fue de 93 % (IC 95 %: 90 % – 94 %) (83,3 % en el estudio no incluido en el metanálisis y que sólo incluyó mujeres jóvenes con cribado inicial<sup>53</sup> y 90 % (IC 95 %: 85 % – 94 %) para la imagen sintetizada. La combinación de 2D+3D aumentó la sensibilidad con respecto a la utilización en el cribado de la mamografía 2D sola (82 % [IC 95 %: 79 % – 84]), entre un 22 % y un 34 %. Sin embargo, en el trabajo de Conant *et al.*<sup>70</sup> no se observó una mejora en este parámetro (OR ajustada=0,79, IC 95 %:0,38 – 1,64).

- **Especificidad:** fue alta, 96 % (IC 95 %: 95,5 % – 95,5 %). Estos valores fueron similares a los obtenidos con la imagen 2D (metanálisis 92 %) o ligeramente superiores en el estudio STORM (diferencia 0,94 %, IC 95 %: 0,55 % a 1,33 %)<sup>49</sup> y en el estudio de Conant *et al.*<sup>70</sup> (91,3 % vs. 89,7%;  $p < 0,0001$ ; OR ajustada = 1,39, IC 95 %: 1,3 – 1,48). El trabajo de Sumkin *et al.*<sup>53</sup>, recogió el valor más bajo, 74,5 %.
- **Cocientes de probabilidad:** el cociente de probabilidad positivo fue 28,9 (IC 95 %: 18,2 – 46,1) y los negativos fueron < 0,1, indicando que el test fue excelente. Del mismo modo, la mamografía 2D mostró evidencia diagnóstica concluyente, con valores positivos que de 19,45 (IC 95 %: 10,52 – 35,96), mientras que el negativo fue 0,26 (IC 95 %: 0,163 – 0,42). De nuevo, el estudio sobre mujeres jóvenes mostró los peores resultados en esto parámetros<sup>53</sup>.

La Figura 8 muestra el análisis de subgrupos realizado, donde los 2 estudios con muestra inferior a 9.000 mujeres mostraron cifras de sensibilidad ligeramente superiores, aunque no estadísticamente significativas ( $p = 0,4$ ), a los estudios con mayor número de participantes. Tampoco se hallaron resultados estadísticamente significativos entre los resultados de los estudios que evaluaron la imagen sintetizada frente a lo obtenido con la imagen integrada ( $p = 0,61$ ). Del mismo modo, estos valores no fueron diferentes a la sensibilidad agrupada resultado del metanálisis, por lo que su exclusión no afectaría a la estimación combinada.

**Tabla 7. Resultados de validez diagnóstica de la tomosíntesis más la mamografía comparado con la mamografía sola en el cribado del cáncer de mama**

Autor y año	Sensibilidad (IC 95 %)		Especificidad* (IC 95 %)		VPP* (IC 95 %)		VPN* (IC 95 %)		CPP* (IC 95 %)		CPN* (IC 95 %)	
	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D
<b>ESTUDIOS DE BASE POBLACIONAL</b>												
<b>STORM</b> 2014 <sup>49</sup>	90,77 (80,34–96,19)	60 (47,1–71–72)	96,5 (96,04–96,91)	95,56 (95,05–96,02)	18,91 (14,81–23,8)	10,83 (7,91–14,62)	99,91 (99,8–99,97)	99,82 (99,8–99,97)	25,93 (22,49–29,94)	13,51 (10,78–16,93)	0,10 (0,04–0,21)	0,42 (0,31–0,56)
<b>STORM-2</b> 2016 <sup>47</sup>	91,11 (82,75–95,81)	67,78 (56,99–77,02)	96,03 (95,61–96,4)	96,58 (96,19–96,83)	17,71 (14,4–21,56)	15,88 (12,29–19,77)	99,91 (99,82–99,96)	99,89 (99,55–99,79)	22,93 (20,38–25,79)	19,81 (16,58–23,66)	0,09 (0,05–0,18)	0,33 (0,25–0,45)
	94,44 <sup>f</sup> (86,92–97,94)	73,33 <sup>f</sup> (62,79–81,85)	95,55 <sup>f</sup> (95,11–95,95)	96,32 <sup>f</sup> (95,92–96,88)	16,60 <sup>f</sup> (13,54–20,18)	15,75 <sup>f</sup> (12,47–19,88)	99,95 <sup>f</sup> (99,88–99,98)	99,74 <sup>f</sup> (99,61–99,83)	21,21 <sup>f</sup> (19,08–23,56)	19,92 <sup>f</sup> (16,95–23,4)	0,06 <sup>f</sup> (0,02–0,14)	0,28 <sup>f</sup> (0,2–0,39)
<b>OTST<sup>51,52</sup></b>	98,33 (93,51–99,71)	75 (66,11–82,25)	97,24 (96,93–97,52)	97,8 (97,52–98,05)	25,49 (21,63–29,76)	24,66 (20,39–29,47)	99,98 (99,93–100)	99,76 (99,65–99,83)	35,63 (32,03–39,64)	34,09 (29,17–39,85)	0,02 (0,00–0,07)	0,26 (0,19–0,35)
	87,16 (79,06–92,55)	ND (86,24 <sup>f</sup> )	98,35 (98,1–98,56)	ND (98,56 <sup>f</sup> )	ND (98,33–98,76)	32,09 (29,32–41,01)	ND (99,88 <sup>f</sup> )	ND (98,79–99,93)	ND (50,81–70,69)	ND (52,73–61,57)	ND (0,08–0,21)	ND (0,14 <sup>f</sup> )
<b>Malmö*</b> 2016 <sup>50</sup>	98,5 (90,99–99,92)	69,1 (56,6–79,5)	97,11 (96,79,75)	97,98 (97,6–98,3)	23,8 (19,29–22)	23,9 (18,2–30,5)	99,99 (99,9–100)	99,7 (99,5–99,8)	34,06 (29,76–38,98)	34,2 (27,36–42,86)	0,02 (0,00–0,11)	0,32 (0,22–0,45)
<b>Conant</b> 2016 <sup>70</sup>	90,9 (85,1–94,61)*	90,6 (87,73–92,81)	91,3 (90,94–91,64)*	88,7 (89,52–89,88)*	6,39 <sup>f</sup> (5,44–7,48)	4,13 <sup>f</sup> (3,78–4,5)	98,93 (99,89–99,96)	98,95 (99,93–99,96)	10,44 (9,81–11,12)	8,79 (8,52–9,08)	0,10 (0,06–0,16)	0,11 (0,08–0,14)
<b>Sumkin</b> 2015 <sup>53</sup>	83,33 <sup>*</sup> (36,48–99,12)	74,49 (36,48–99,12)	61,64 (71,75–77,05)	64,55 (58,65–64,55)	1,79 (0,66–4,37)	1,2 (0,44–2,94)	99,88 (99,19–99,99)	98,85 (99,03–99,99)	3,27 (2,25–4,74)	2,17 (1,51–3,13)	0,22 (0,04–1,34)	0,27 (0,05–1,62)
<b>ESTUDIOS DE POBLACIÓN PROCEDENTE DE CRIBADO POSITIVO</b>												
<b>TOMMY TRIAL</b> 2015 <sup>6</sup>	89 (87–91) 88 (86–90) <sup>f</sup>	87 (85–89) 71 (69–73) <sup>f</sup>	58 (67–71) <sup>f</sup> 71 (69–73) <sup>f</sup>	36,01 (34,25–37,82)	29,15 (27,64–30,7)	97,12 (96,56–97,6)	95,71 (94,97–96,35)	2,91 (2,78–3,04)	2,06 (1,98–2,13)	0,15 (0,13–0,18)	0,22 (0,19–0,26)	
				38,21 <sup>f</sup> (36,34–40,11)	96,61 <sup>f</sup> (95,99–97,14)	3,01 <sup>f</sup> (2,87–3,15)			0,17 <sup>f</sup> (0,15–0,20)			
<b>Carbonaro</b> 2016 <sup>44</sup>	98 (87–100) ND	55 (49–62) ND	24 (20–35) ND		99 (96–100) ND		2,20 (1,89–2,56)*	ND (0,01–0,30)	0,04 <sup>*</sup> ND			

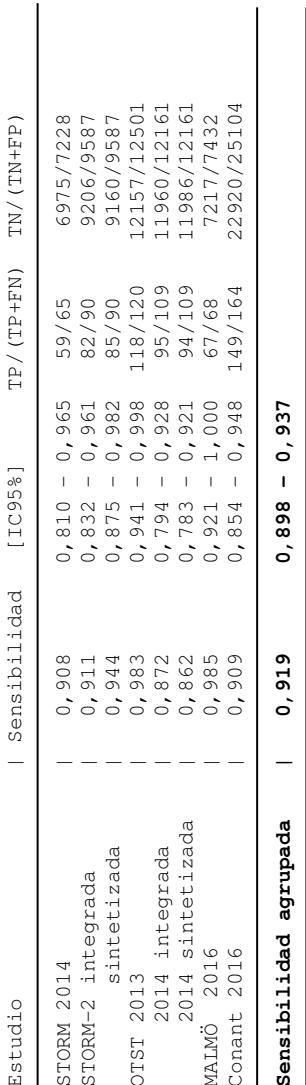
CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; VPN: valor predictivo positivo; VPP: valor predictivo negativo; ND: no descrito.

\* Calculado por los autores.

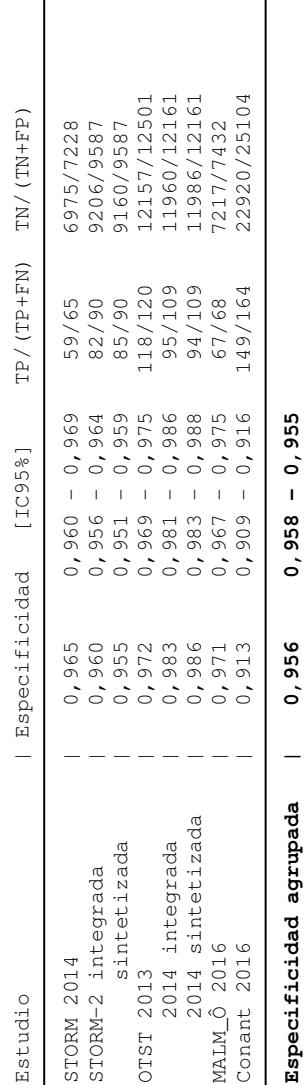
<sup>f</sup> Imagen sintetizada.

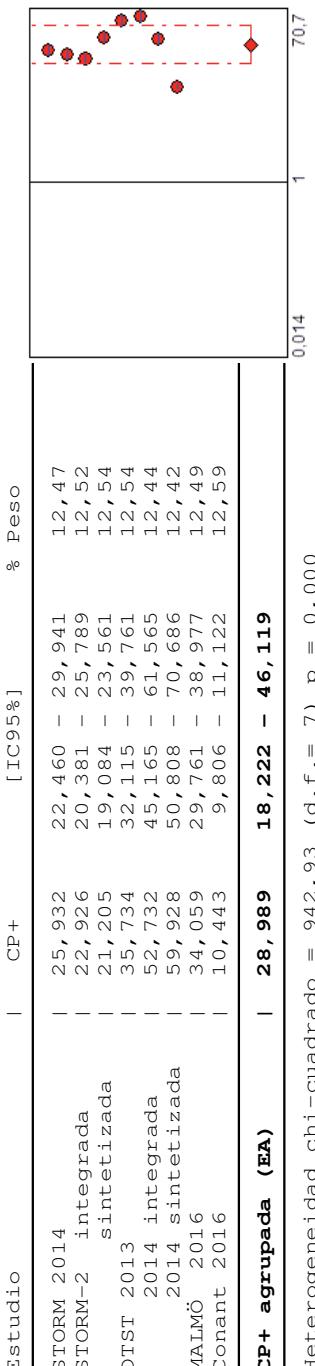
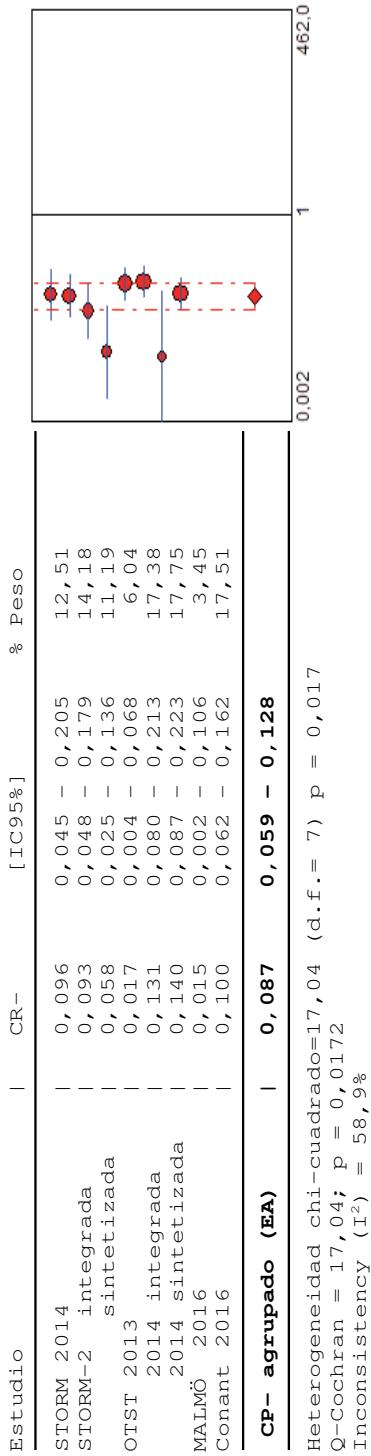
† Los resultados han sido obtenidos del artículo.

**Figura 4. Metanálisis de los valores de sensibilidad de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional**

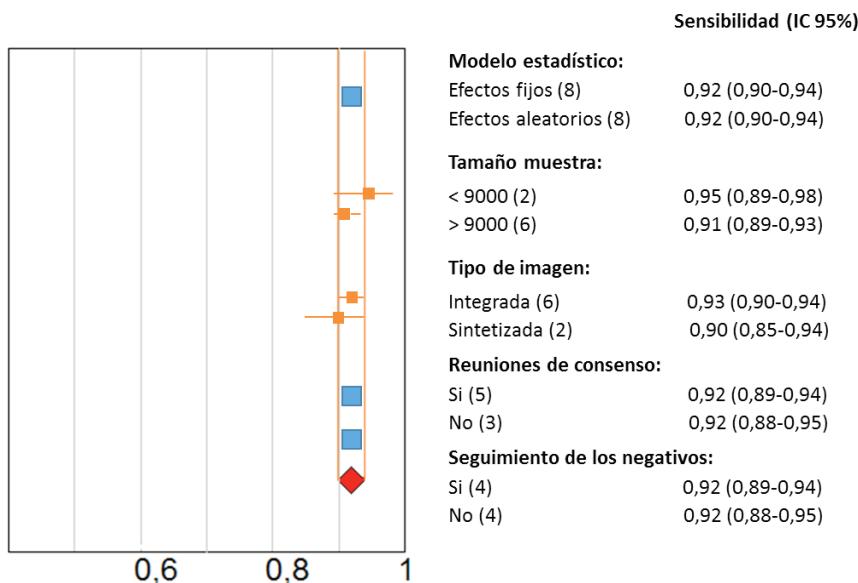


**Figura 5. Metanálisis de los valores de especificidad de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional**



**Figura 6. Metanálisis de los cocientes de probabilidad positivos de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional****Figura 7. Metanálisis de los cocientes de probabilidad negativos de la tomosíntesis más mamografía en el cribado poblacional**

**Figura 8. Análisis de sensibilidad de los estudios en el cribado poblacional**



En los estudios con población procedente de mujeres con hallazgos positivos en el cribado, los resultados fueron:

- **Sensibilidad:** 89 % y 98 % (88 % para la imagen sintetizada), similar a la obtenida solo con mamografía. En el análisis de subgrupos, fue mayor para el rango de edad 50 – 59 años, para mujeres con tumor invasivo entre 11 – 20 mm (93 % vs. 86%;  $p < 0,001$ ), densidad  $\geq 50\%$  (93 % vs. 86%;  $p = 0,03$ ) y tumor invasivo grado 2 (91 % vs. 87%;  $p = 0,01$ ). Con respecto a la imagen sintetizada, solo fue superior a la 2D en tumores invasivos de tamaño entre 11 y 20 mm (92 %, IC 95 %: 89 % – 95%;  $p = 0,006$ ).
- **Especificidad:** fue significativamente mayor para 2D+3D integrada (69 %) o sintetizada (71 %) comparada con la 2D (58 %). Este incremento se observó en todos los subgrupos de densidad mamaria y edades ( $p < 0,001$ ).
- **Cocientes de probabilidad:** fueron bajos para los valores positivos (entre 2,2 y 3), aunque buenos en el caso de los negativos (entre 0,04 y 0,17).
- **AUC:** para la imagen 2D+3D integrada fue 0,89, mientras que para la imagen sintetizada fue 0,87, ambos significativamente mayores que los valores obtenidos con la imagen 2D (0,84; IC 95 %: 0,83 – 0,86;  $p < 0,001$ ). Este aumento también se observó cuando se realizó el

análisis de subgrupos, excepto cuando la característica radiológica principal fue la microcalcificación, donde no se hallaron diferencias entre las diferentes opciones de cribado.

- **Precisión:** la concordancia interobservador fue moderada para la combinación 2D+3D ( $k = 0,459$ ) y baja para la mamografía sola ( $k = 0,234$ )<sup>48</sup>.

**Tabla 8. Área bajo la curva ROC del estudio Tommy<sup>6</sup>**

Autor y año		2D+3D (IC 95 %)	2D+3D sintetizada (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	p*
Global		0,89 (0,87 – 0,90)	0,87 (0,86 – 0,89)	0,84 (0,83 – 0,86)	< 0,001
Densidad de la mama	< 50%	0,89 (0,87 – 0,90)	0,88 (0,86 – 0,90)	0,85 (0,83 – 0,87)	< 0,001
	≥ 50%	0,89 (0,87 – 0,92)	0,87 (0,84 – 0,89)	0,83 (0,80 – 0,86)	< 0,001 0,005
Característica radiológica dominante	Masa tejido blando	0,92 (0,90 – 0,94)	0,91 (0,89 – 0,93)	0,86 (0,84 – 0,88)	< 0,001
	Microcalcificación	0,73 (0,69 – 0,77)	0,72 (0,68 – 0,76)	0,73 (0,69 – 0,77)	0,9 0,8
	Distorsión o asimetría	0,86 (0,82 – 0,89)	0,87 (0,83 – 0,90)	0,82 (0,78 – 0,86)	0,03 0,002

\* Comparación entre cada modalidad de tomosíntesis frente a la mamografía 2D.

†: imagen sintetizada.

‡: 96 cánceres en 95 mujeres (el cálculo está hecho con cánceres).

## Indicadores de rendimiento del programa de cribado

- **Cánceres detectados /1000 cribados:**

- **Imagen integrada:** la combinación de imágenes 2D+3D detectó entre 8,1 y 9,4 cánceres por cada 1000 mujeres cribadas<sup>47,49,51,52</sup>, con un incremento en la tasa de detección de cáncer atribuida a la imagen integrada de entre 2,2<sup>47</sup> y 2,7 por cada 1000 mujeres cribadas, es decir, el 33,9 % de los cánceres detectados en el estudio STORM. En el análisis estratificado, el incremento se mantuvo en mayores y menores de 60 años así como en mamas con baja densidad (BI-RADS 1-2) frente a mamas densas (BI-RADS 3-4). En el estudio OTST, la tomosíntesis supuso un incremento, ajustado por radiólogo, del 30 % ( $p < 0,001$ )<sup>51</sup>.

Los cánceres detectados fueron menos en el estudio con menor población<sup>53</sup> (4,63 cánceres/1000 mujeres cribadas en ambas modalidades) y en el estudio con dos cohortes diferentes, donde se detectaron 1,45/1000 cánceres más con la estrategia 2D+3D que con la mamografía sola (IC 95 %: 1,12 – 1,88). El porcentaje

de cánceres invasivos también fue mayor cuando se usó la tomosíntesis (4,7 vs. 3,7 por 1000 pruebas realizadas,  $p = 0,0252$ ; OR ajustada = 1,45; IC 95 %: 1,09 – 1,92) (Tabla 9).

- **Imagen sintetizada:** no hubo diferencias significativas entre la tasa de detección de cáncer obtenida con imagen integrada y sintetizada en el estudio STORM (diferencia de 0,3;  $p = 0,58$ )<sup>47</sup>, ni en el noruego (diferencia de un 2 %, RR = 0,98; IC 95 %: 0,74 – 1,3;  $p = 0,89$ )<sup>52</sup>. De igual forma, no hubo diferencias entre 2D+3D integrada y sintética en el análisis estratificado<sup>47</sup>. La cifra de detección para la imagen 2D+3D sintetizada fue similar a la mamografía 2D en mujeres mayores de 60 años<sup>47</sup> (Tabla 9).

- **Tasa de rellamada:**

- **Imagen integrada:** el porcentaje de mujeres rellamadas osciló entre 2,4 % y 4,78<sup>47</sup>. En el estudio de menor tamaño, el porcentaje aumentó hasta 25,8%<sup>53</sup>, con una reducción significativa del 33 % con respecto a la mamografía sola. La probabilidad de ser llamado por un cribado positivo fue un 32 % menor cuando se usó la tomosíntesis frente al uso sólo de la mamografía después de ajustar por centro, edad, densidad de la mama y si fue la primera vez que la mujer asistía al cribado (OR = 0,68, IC 95 %: 0,65 – 0,71)<sup>70</sup>. Al estratificar por edad, la reducción fue mayor entre las mujeres entre 40 y 49 años de edad, aunque en el análisis ajustado todas las mujeres se beneficiaron de esta prueba (Tabla 10). En los estudios con mujeres seleccionada de cribado positivo, tanto la tasa de rellamada como la de rellamada por falso positivo fue superior a los estudios de base poblacional, aunque la combinación 2D+3D consiguió una reducción de entre un 17,8 % y 43 % con respecto a la mamografía sola<sup>6,48</sup>.

- **Imagen sintetizada:** el porcentaje de rellamada fue 5,29 en el estudio STORM-2<sup>47</sup>, superior a las rellamadas realizadas con la imagen integrada. En el estudio noruego los valores entre imagen integrada y sintetizada fueron similares (Tabla 10).

- **Rellamadas por un falso positivo:** en los estudios STORM-2<sup>47</sup> y OTST<sup>51,52</sup>, tanto en la imagen integrada como en la sintetizada, la combinación 2D+3D tuvo mayores cifras de falsos positivos que la mamografía sola, siendo mayor en la imagen sintetizada (diferencia modesta pero significativa) con una diferencia absoluta de 0,48 % (IC 95 %: 0,05 – 0,91) y un 12 % de incremento ( $p = 0,033$ ), incluso cuando se estratificó por edad (no diferencias en menores de 60) y densidad de la mama. Sin embargo, para mujeres sin cribado anterior,

la tomosíntesis supuso un 33 % de reducción ( $p < 0,001$ ), con porcentajes elevados de rellamadas por falsos positivos (25,4 %)<sup>53</sup> (Tabla 10).

- **Otros indicadores de rendimiento de los programas de cribado de cáncer de mama se resumen en la Tabla 11:** la detección de cánceres invasivos estuvo entre el 71 % y 88 %, de los cuales más del 30 % fueron de pequeño tamaño ( $\leq 10$  mm). No se alcanzaron los niveles aceptables en la detección de tumores de estadio II (entre el 34 % y el 48 %) y en dos estudios, tampoco en el porcentaje de cánceres invasivos con ganglios negativos (59 % y 75 %).

**Tabla 9. Tasa de detección de cáncer por 1000 participantes cribados**

Autor y año	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	Diferencia absoluta Cambio relativo <i>p</i>
<b>STORM 2014<sup>49</sup></b>	8,1 (6,7 – 10,5)	5,3 (3,8 – 7,3)	2,7 (IC 95 %: 1,6 – 4,2) 53 % aumento <i>p</i> < 0,001
<b>STORM-2 2016<sup>47</sup></b>	8,5 (6,7 – 10,5)	6,3 (4,8 – 8,1)	2,2 (1,2 – 3,3) 35 % aumento <i>p</i> < 0,001
	8,8 (7 – 10,8) <sup>†</sup>	6,3 (4,8 – 8,1) <sup>†</sup>	2,5 (1,4 – 3,8) <sup>†</sup> 39,7 % aumento <i>p</i> < 0,001
<b>OTST 2013<sup>51</sup></b>	9,4	7,1	2,3 32,4 % (30 % en el modelo lineal generalizado mixto, ajustado por radiólogo) <i>p</i> < 0,001
<b>OTST 2014<sup>52</sup></b>	7,8 <sup>‡</sup> 7,7 <sup>†</sup>	ND	ND
<b>Malmö 2016<sup>50</sup></b>	8,9 (6,9 – 11,3)	6,3 (4,6 – 8,3)	2,6 43 % aumento (IC 95 %: 26 – 62) <i>p</i> < 0,0001
<b>Conant 2016<sup>70</sup></b>	5,9	4,4	1,5* <i>p</i> = 0,0026 OR=1,45 (IC 95 %: 1,12 – 1,88)
<b>Sumkin 2015<sup>53</sup></b>	4,63	4,63	ND

ND: no descrito.

\*: datos calculados por las autoras.

†: imagen sintetizada.

‡: 96 cánceres en 95 mujeres (el cálculo está hecho con cánceres).

**Tabla 10. Porcentaje de rellamadas y porcentaje de rellamadas falsas en las mujeres cribadas**

Autor y año	Mujeres rellamadas (%)				Mujeres rellamadas por un falso positivo (%)		
	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	Diferencia absoluta Cambio relativo <sup>a</sup> <b>p</b>	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	Diferencia absoluta Cambio relativo	
STORM 2014 <sup>49</sup>	4,3 (3,8 – 4,8)	4,9 (4,5 – 5,5)	-48' mujeres 13%* reducción	3,47 (3,1 – 4)	4,4	-68' mujeres 21%* reducción	
STORM-2 2016 <sup>47</sup>	4,8 <sup>*</sup>	4,02 <sup>*</sup>	74' mujeres 19%* aumento	3,94 <sup>*</sup>	3,39 <sup>*</sup>	53* mujeres 16%* aumento	
	5,3 <sup>†</sup>	4,3 <sup>†</sup>	93 <sup>†</sup> mujeres 22%* aumento	4,41 <sup>†</sup>	3,65 <sup>†</sup>	74 <sup>†</sup> mujeres 21%* aumento	
OTST 2013 <sup>51</sup>	3,7	2,9	97' mujeres 27,6 % aumento <i>p</i> = 0,005	2,72 <sup>*</sup>	2,18 <sup>*</sup>	69* mujeres 25%* aumento	
OTST 2013 <sup>51</sup>	2,4 <sup>*</sup> 2,2 <sup>†</sup>	ND	ND	1,64 <sup>*</sup> 1,43 <sup>†</sup>	ND	ND	
Malmö 2016 <sup>50</sup>	3,8 (3,3 – 4,2)	2,6 (2,3 – 3)	85' mujeres 43 % aumento <i>p</i> < 0,0001	2,86 <sup>*</sup>	2 <sup>*</sup>	ND	
Conant 2016 <sup>70</sup>	8,7	10,4	ORa=0,68 (IC 95 %: 0,65 – 0,71) <i>p</i> = 0,0001	8,64 <sup>*</sup>	10,25 <sup>*</sup>	ND	
Sunkin 2015 <sup>53</sup>	25,8 <sup>*</sup>	38,6 <sup>*</sup>	-138' mujeres 33 % reducción <i>p</i> < 0,05	25,4	38,15	-138* mujeres 33 % reducción <i>p</i> < 0,001	

ND: no descrito; ORa: odds ratio ajustada por centro, densidad de la mama y edad.

\*: datos calculados por las autoras.

†: imagen sintetizada.

‡: cambio relativo=total positivos 2D – total positivos 2D – 3D/total positivos 2D.

**Tabla 10.1. Porcentaje de rellamadas y porcentaje de rellamadas falsas en las mujeres cribadas**

Autor y año	Mujeres rellamadas (%)			Mujeres rellamadas por un falso positivo (%)		
	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	Diferencia absoluta Cambio relativo <sup>a</sup> <b>p</b>	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	Diferencia absoluta Cambio relativo
Tommy trial 2015 <sup>b</sup>	40,3	49,8	-616 mujeres 17,8%* reducción	25,8	35,3	-631* mujeres 25,8%* reducción
Carbonaro 2016 <sup>c,d</sup>	57 (50 – 63)	92 (88 – 95)	-112 mujeres 43 % (37 – 50) reducción	37,9 <sup>e</sup>	ND	ND

ND: no descrito; ORA: odds ratio ajustada por centro, densidad de la mama y edad.

\* datos calculados por las autoras.

†: imagen sintetizada.

**Tabla 11. Indicadores de rendimiento de los programas de cribado**

Autor y año	Cánceres invasivos/total de cánceres detectados (%)			Cánceres invasivos ≤ 10 mm (T1a+T1b)/total de cánceres invasivos (%)			Cánceres grado 2/total de cánceres detectados (%)			Cánceres invasivos con ganglios negativos/total de cánceres detectados (%)		
	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	
STORM 2014 <sup>g</sup>	52/59 (88,1)	35/39 (89,7)	21/52 (40,4)	13/35 (37,1)	23/59 (39)	16/39 (41)	35/59 (59,3)	24/39 (61,5)				
STORM-2 2016 <sup>h</sup>	74/90 <sup>i</sup> (82,2)	46/61 (75,4)	22/74 <sup>j</sup> (29,7)	36/46 (78,3)	44/90* (48,9)	28/61 (45,9)	68/90* (75,5)	43/61 (70,5)				
OTST 2013 <sup>k,l</sup>	94/119 (79)	67/90 (74,4)	44/94 (46,8)	30/67 (44,8)	43/119 (36,1)	33/90 (36,7)	74/119 (62,2)	50/90 (55,5)				
OTST 201 <sup>g</sup>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Malmö 2016 <sup>m</sup>	58/67 (86,6)	41/47 (87,2)	ND	ND	23/67 (34,3)	19/47 (40,4)	50/67 (74,6)	32/47 (68,1)				
Comant 2016 <sup>n,o</sup>	106/149 (71,1)	378/499 (75,7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Sunkin 2015 <sup>p</sup>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

ND: no descrito.

\* Cánceres detectados con imagen integrada o sintetizada.

## Estudios primarios en el diagnóstico

Se seleccionaron 10 estudios primarios sobre el uso de la tomosíntesis como método de diagnóstico<sup>57-66</sup>.

Los estudios reclutaron a las participantes de forma prospectiva, y evaluaron a mujeres sintomáticas o con hallazgos positivos en el cribado en las que se utilizó la tomosíntesis más la mamografía como método diagnóstico. En la misma cohorte de pacientes se empleó sólo la mamografía para conocer la validez diagnóstica de ambas pruebas en la misma población. En varios estudios, si bien la selección de las pacientes fue prospectiva, la lectura de las imágenes se realizó retrospectivamente<sup>60,63,64</sup>.

Cornford *et al.*<sup>58</sup> tuvo una parte retrospectiva, pero sus resultados no se tuvieron en cuenta en la presente investigación. Mansour *et al.*<sup>59</sup> calcularon la capacidad para la evaluación de las lesiones de mama, tanto benignas como malignas, aunque aportaron datos suficientes para completar la tabla 2x2, de la que se extrajeron los resultados expuestos.

### Descripción de la población

Las pacientes fueron mujeres sintomáticas que acudieron a un centro hospitalario para ser tratadas por patología mamaria<sup>57</sup>, aunque en la mayoría de las publicaciones también incluyeron aquellas derivadas de un cribado positivo para la realización de exploraciones diagnósticas complementarias<sup>58-60,63,64</sup>. La edad media osciló entre 41 y 59 años, con una prevalencia de cáncer de mama que estuvo entre 29 % y 68 %. En el estudio con población más joven<sup>57</sup> la prevalencia fue de 9,5 %. Entre la patología maligna, las lesiones más frecuentes fueron los carcinomas invasivos (>76 %), fundamentalmente ductal, y carcinoma ductal *in situ* (DCIS) (<12,4 %). La imagen predominante fue masa (50 % – 78 %), seguida de densidad asimétrica (36,5 %) y microcalcificaciones (3,8 % – 21,2 %)<sup>58,60,63</sup>. El porcentaje de mujeres con mama densa estuvo entre 58 % y 87 %. En dos trabajos se incluyeron fundamentalmente mujeres con anomalías de tejido blando<sup>58,63</sup>, y en un tercero se excluyeron lesiones calcificadas<sup>66</sup>.

### Descripción de la intervención

El equipo utilizado en la mayoría de las ocasiones fue *Selenia Dimension 3D system* en el modo COMBO, excepto en Cornford *et al.*<sup>58</sup> y Taha Ali *et al.*<sup>61</sup>, que utilizaron SenoClaire®, y Wheleham *et al.*<sup>66</sup> con el equipo Siemens *Mammomat Inspiration*.

En la mayoría de los estudios se tomaron 2 proyecciones de cada mama, excepto en 3 trabajos donde sólo se tomó una proyección:

- Morel *et al.*<sup>63</sup>, donde la decisión de realizar una o dos proyecciones con la tomosíntesis dependió de la clínica,
- Shin *et al.*<sup>64</sup> donde se combinó la proyección MLO de la tomosíntesis más la proyección CC de la mamografía,
- y en Whelehan *et al.*<sup>66</sup>, donde se realizó sólo una proyección (sin especificar) que se analizó junto a la mamografía de cribado.

En el diagnóstico, a diferencia del cribado, la mayoría de los trabajos no realizaron doble lectura de las imágenes, excepto en el trabajo de Taha Ali *et al.*<sup>61</sup>, Tang *et al.*<sup>62</sup> y Mansour *et al.*<sup>59</sup> (sólo para la lectura de las imágenes 2D). Los radiólogos tuvieron experiencia variable en la interpretación de imágenes de la mama. En 4 trabajos<sup>60,62,64,66</sup> las sesiones de lectura (en cada sesión se evaluó una parte de las imágenes) se separaron entre 3<sup>62,63</sup> y 12 semanas para minimizar el efecto de la memoria sobre las interpretaciones<sup>60</sup>.

Algunos autores realizaron otras pruebas de imagen a las mujeres (ecografía<sup>59,61</sup>), donde la recomendación de biopsia fue tomada en base a la evaluación de las 3 pruebas<sup>59</sup>.

La prueba de referencia fue la histología, que se realizó a todas las pacientes en el estudio de Cai *et al.*<sup>57</sup>. En el resto, la decisión de realizar biopsia en los casos negativos dependió del manejo correspondiente en cada mujer. No obstante, en la mayoría, la confirmación diagnóstica se realizó constatando estabilidad de la lesión con el seguimiento.

### Descripción de las medidas de resultado

En varios trabajos<sup>60,64-66</sup>, la sensibilidad y especificidad de la prueba fue la media de lo obtenido por los diferentes radiólogos encargados de la lectura de las imágenes. Por este motivo, no fue posible la creación de la tabla 2x2, así como tampoco su inclusión en el metanálisis. Por otro lado, en el trabajo de Tang *et al.*<sup>62</sup>, se ofrecieron los resultados de los 2 radiólogos de forma independiente.

La definición de resultado positivo fue, en la mayoría de las ocasiones (excepto Seo *et al.*<sup>60</sup>, Tang *et al.*<sup>62</sup> y Thomassin Naggarra *et al.*<sup>65</sup>), conservador, incluyendo el BI-RADS 3 o análogo. En el estudio de Wheleham *et al.*<sup>66</sup>, la sensibilidad y especificidad se calculó en base a la indicación o no de biopsia por parte de los radiólogos que participaron en la lectura de las imágenes.

La validez de la prueba se midió también con el área bajo la curva ROC, excepto en Mansour *et al.*<sup>59</sup> y Taha Ali *et al.*<sup>61</sup>. En dos trabajos<sup>60,63</sup>, este análisis se realizó utilizando el método JAFROC, que tiene en cuenta

la localización y multi-respuesta de los radiólogos que interpretan las imágenes. Para construir estas curvas, se utilizó una escala cuasi-cuantitativa que indicaba la probabilidad de malignidad (0 a 100).

El coeficiente interobservador fue calculado en el estudio de Thomassin Naggara *et al.*<sup>65</sup> y Tang *et al.*<sup>62</sup>.

## Riesgo de sesgo

Al igual que los estudios sobre cribado, en todos los trabajos hubo problemas relacionados con la no realización de la prueba de referencia a todas las participantes, independientemente del resultado de la prueba a estudio. Los trabajos tuvieron un nivel de evidencia igual a I excepto Conford *et al.*<sup>58</sup>, Shin *et al.*<sup>64</sup> y Wheleham *et al.*<sup>66</sup>, con nivel igual a II.

### **Selección de los pacientes**

Formaron parte de los estudios mujeres con síntomas o con hallazgos positivos en el programa de cribado. Seo *et al.*<sup>60</sup>, además, incluyó mujeres con cáncer de mama previo (48 % de las mujeres).

- **Riesgo de sesgo: bajo.** La prevalencia de la enfermedad entre las mujeres del estudio fue alta (entre 29 % y 62,6 %). Dos estudios incluyeron mujeres con anormalidades fundamentalmente de tejido blando<sup>58,63</sup> y una tercera excluyó calcificaciones<sup>66</sup>. Shin *et al.*<sup>64</sup> enriquecieron su muestra con lesiones malignas, por lo que la prevalencia de enfermedad aumentó.
- **Aplicabilidad:** el espectro de población fue, por lo general, el adecuado, incluyendo mujeres sintomáticas o con hallazgos en el cribado. Los estudios no ofrecieron detalles sobre el cálculo del tamaño muestral excepto en el trabajo de Wheleham *et al.*<sup>66</sup>.

### **Prueba a estudio**

Los estudios describieron la prueba proporcionando suficiente información para permitir su reproducibilidad. No obstante, en un trabajo no se pudo garantizar la lectura cegada<sup>58</sup>. En el trabajo de Thomassin-Naggara *et al.*<sup>65</sup> aunque los radiólogos estuvieron cegados a los resultados de la histología, si sabían que a todas las mujeres se les había indicado biopsia, por lo cual pudo haber forzado la búsqueda de lesiones.

- **Riesgo de sesgo: bajo.**
- **Aplicabilidad:** no estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual cuando se interpretaron los resultados. Los radiólogos participantes tuvieron amplia experiencia en imagen de la mama<sup>58</sup>.

### ***Prueba de referencia***

La prueba de referencia fue la histología y/o el protocolo habitual en cada centro (sin especificar los procedimientos seguidos) de proyecciones adicionales o realización de otras pruebas de imagen. Si bien, la confirmación del diagnóstico se realizó en todos los casos mediante anatomía patológica. No se indicó en ninguno de los estudios, la información clínica o radiológica que los patólogos disponían para el análisis de las muestras.

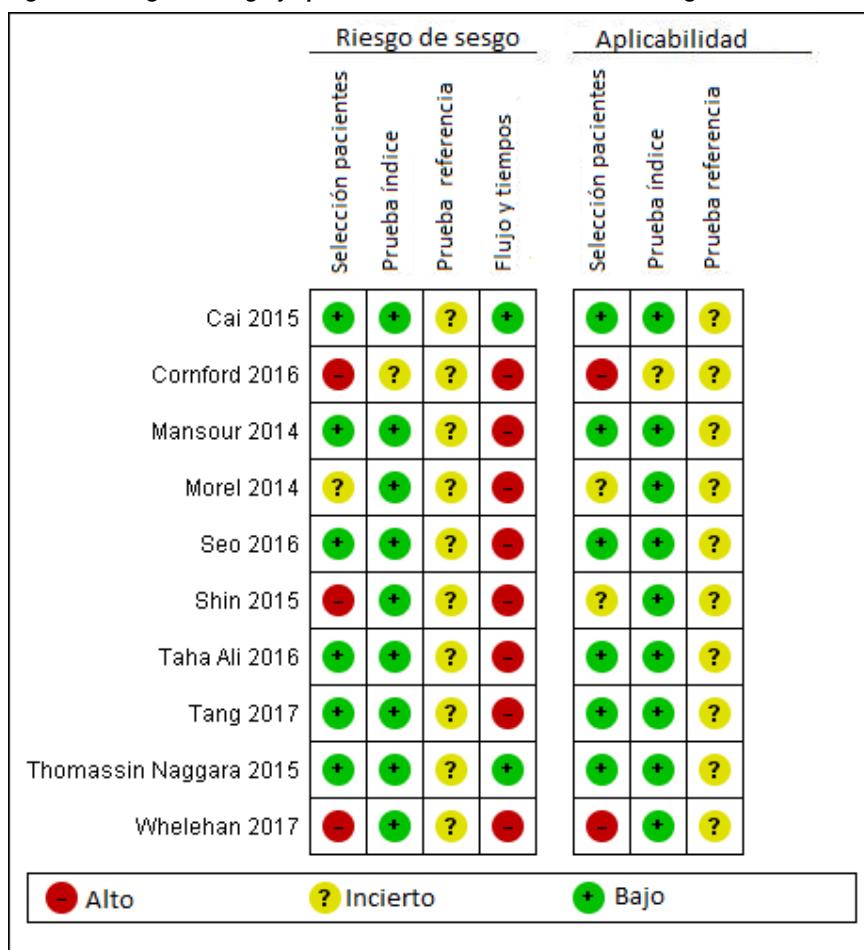
- **Riesgo de sesgo:** la prueba a estudio no formó parte de la histología o del seguimiento, por lo que el riesgo de incorporación fue bajo. Sin embargo, hubo incertidumbre en cuanto a la correcta clasificación de las pacientes con resultados negativos en el cribado.
- **Aplicabilidad:** las condiciones de uso de la prueba de referencia fueron las habituales en la práctica clínica, en lo que lo habitual sería el uso del doble gold standar.

### ***Flujo de pacientes y cronograma***

La prueba de confirmación diagnóstica se realizó exclusivamente a mujeres con alta sospecha de cáncer de mama. El seguimiento de los hallazgos negativos osciló entre 1 y 3 años.

- **Riesgo de sesgo: alto:** la aplicación de una doble prueba de referencia hizo altamente probable el sesgo de verificación diferencial, que en este caso sobreestimaría la sensibilidad y especificidad de la tomosíntesis. Sólo dos estudios realizaron histología a todas las mujeres<sup>57,65</sup>.

**Figura 9. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio en el diagnóstico**



**Tabla 12.** Características de la población en estudio en los estudios de ámbito diagnóstico

Autor, año y país	Fase Sackett	N	Edad media en años (DE)	Inclusión	Mama densa (BI-RADS 3-4/c-d)	Prevalencia de cáncer de mama	Imagen predominante		Seguimiento
<b>Tomosíntesis con dos proyecciones</b>									
Cai 2015 <sup>57</sup> <b>China</b>	III	832	41,1 (8,75)	Masa palpable Lesiones en eco doppler color	87,6%	9,5% Invasivo: 39% DCIS: 0%	ND	No (todos biopsia)	
Corrind 2016 <sup>58</sup> <b>UK</b>	III	322	ND	Anormalidades en tejido blando detectadas en el cribado	ND	33% Invasivo: 94,7% DCIS: 5,3%	Masas (50 %) Distorsiones (13,5 %) Asimetría (36,5 %)	ND	
Mansour 2014 <sup>59</sup> <b>Egipto</b>	III-R	Sintomas = 94 Cribado = 72	ND	Sintomas Cribado positivo	68,7%	46,4% Invasivo: 87% DCIS: 7,8%	ND	1 año	
Seo 2016 <sup>60</sup> <b>Corea</b>	III	203	49,8 (11,2)	Sintomas (47,3 %) Cribado positivo (52,7 %) Cáncer previo (48,3 %)	77,3%	62,6% Invasivo: 84,5% DCIS: 12,4%	Masas (9,8 %) Calificaciones (9,8 %) Asimetría (8,4 %) Distorsiones (0,5 %) Combinación (3,4 %)	2 años (mediana 23,1 meses)	
Taha Ali 2016 <sup>61</sup> <b>Egipto</b>	II	132/145 (análisis por lesiones)	59	Cribado positivo	57,9%	50,8% Invasivo: 76,1% DCIS: 3%	ND	1 año	
Tang 2017 <sup>62</sup> <b>China</b>	II	197/238 (análisis por lesiones)	54,3	Sintomas	75,6%	Invasivo: 84,3% DCIS: 9,8%	ND (poco frecuente calificaciones)	Media 16,8 meses (rango 10,4 – 22,6 meses)	

**Tabla 12. Características de la población en estudio en los estudios de ámbito diagnóstico (continuación)**

Autor, año y país	Fase Sackett	N	Pacientes/ Imágenes	Edad media en años (DE)	Inclusión	Mama densa (Bi-RADS 3 – 4/c – d)	Prevalencia de cancer de mama	Imagen predominante	Seguimiento
<b>Tomosíntesis con una proyección (MLO)</b>									
Morel 2014 <sup>63</sup> UK	III-R	341/354 (análisis por lesiones)	ND	Sintomas Cribado positivo 40 - 49 años con historia familiar	ND	29,1% Invasivo: 77,7 % DCIS: 22,3%	Lesiones teido blando (78,8 %) Microcalcificaciones (21,2 %)	2 – 3 años	
Shin 2015 <sup>64</sup> Corea	III-R	149	50 (10,4)	Sintomas (59 %) Cribado positivo (40,9 %)	77,2 %	68,5 % Invasivo: 94,1 % DCIS: 5,9 %	Masas (45,6 %) Calcificaciones (6,7 %) Asimetría (6,7 %) Distorsiones (1,3 %) No anormalidades (8 %)	21,6 ± 43,3 meses	
Thomassan Nagara 2015 <sup>65</sup> Francia	III-R	155	51,3 (rango 24 – 92)	Indicación de mamografía y posteriormente biopsia: – cribado (76,1 %) – síntomas (13,5 %) – cáncer (8,4 %) – Bi-RADS 3 (1,3 %)	61,3 % – 73,5 %	39,3 % Invasivo: 32,9 % DCIS: 6,4 %	Masas (19,5 %) Calcificaciones (22,6 %) Asimetría (6 %) Distorsiones (18,5 %)	No (todos biopsia)	
Whelehan 2017 <sup>66</sup> UK - Alemania	III-R	238 imágenes	57,6 (rango 50 – 70)	Cribado positivo de anomalidades sin calcificaciones 50 – 69 años	ND	ND Invasivo: 91,4 % DCIS: ND	Masa (36 %) Asimetría (35 %) Distorsiones (29 %)	2 años	

CC: cráneo – caudal; DCIS: carcinoma ductal *in situ*; MLO: medio-lateral oblicua; ND: no descrito; R: retrospectivo.

**Tabla 13. Descripción de la intervención diagnóstica con tomosíntesis digital de mama**

Autor y año	Equipo	Dosis (mGy)	Definición positivo	Estación de trabajo	Doble lectura independiente	Número de radiólogos (experiencia en imagen de la mama)
<b>Todosintesis con dos proyecciones</b>						
Cai 2015 <sup>57</sup>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	ND	Bi-RADS	ND	ND	4 (ND)
Conford 2016 <sup>58</sup>	SenoClaire® GE	MLO: 1,5	UK Royal College of Radiologists 1 – 5 score* >2	Sí	No	2 (15 años de mediana, rango entre 7 y 24 años, cumplen criterios de calidad de NHS, ≥ 1 día de curso revisando 80 casos)
Mansour 2014 <sup>59</sup> Egipto	Selenia Dimensions COMBO Hologic	ND	Bi-RADS (3,4 y 5)	Sí	No (Sí para 2D)	1 (20 años)
Seo 2016 <sup>60</sup>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	ND	Bi-RADS 4 y 5	ND	Independiente	6 (2 – 15 años en mamografía más entrenamiento en tomosíntesis 50 casos)
Taha Ali 2016 <sup>61</sup>	SenoClaire® GE	ND	Bi-RADS	Sí	Consenso	2 (un tercero si discrepancia)
Tang 2017 <sup>62</sup>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	1,70	Bi-RADS 4 y 5	ND	Doble e independiente	2 (12 – 20 años en mamografía; 2 – 3 años en 3D)
<b>Todosintesis con una proyección (MLO)</b>						
Shin 2015 <sup>53</sup>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	3D: 1,74 2D: 1,63	Bi-RADS 3 y 4	ND	Independiente	3 (6 – 11 años en imagen de la mama. Seis meses en interpretación de 3D)
Morel 2014 <sup>64</sup>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	ND	UK Royal College of Radiologists 1 – 5 score* > 2	ND	No	1 – 7 (6 meses a 2 años de experiencia en 3D, cumplen criterios de calidad de NHS)
Thomassin Naggarra 2015 <sup>65</sup>	Selenia Dimensions COMBO Hologic	ND	Bi-RADS 4 y 5	ND	Independiente	4 (2 senior con experiencia entre 10 y 30 años y 2 junior, entre 1 – 3 años)
Whelehan 2017 <sup>66</sup>	Mammomat Inspiration Siemens	ND	Escala de malignidad 0 – 10 Biopsia sí/no	Sí	Independiente	8 (media de 10,9 años en cribado mama, media 1,5 años en 3D, cumplen criterios de calidad de NHS, curso de tomosíntesis)

MLO : medio-lateral oblicua; ND: no descrito; NHS: National Health Service.

\*1: normal; no imágenes de anormalidad.

2: hallazgos benignos; benigno, no es necesaria más investigación.

3: indeterminado/probablemente benigno; bajo riesgo de malignidad, se indica mayor investigación.

4: sospechosos de malignidad; riesgo moderado de malignidad, se indica mayor investigación.

5: alta sospecha de malignidad; riesgo alto de malignidad, se indica mayor investigación.

## **Principales resultados de los estudios en el diagnóstico**

No se localizó ningún estudio que recogiera resultados de mortalidad relacionada con el cáncer de mama, mortalidad por todas las causas o calidad de vida. Sólo se incluyeron 5 trabajos en el metanálisis<sup>58,59,61-63</sup>, ya que para el resto no fue posible completar la tabla 2x2. No se detectó efecto umbral entre los estudios incluidos en el metanálisis (Anexo 7).

### **Validez diagnóstica**

- **Sensibilidad:** la sensibilidad fue 94 % (IC 95 %: 92 % – 95 %), superior, en la mayoría de los trabajos, a la obtenida sólo con la imagen 2D<sup>60-62,64</sup>. Estas diferencias se mantuvieron al realizar un análisis estratificado por densidad de la mama<sup>64</sup>. Dos estudios obtuvieron valores similares con ambas estrategias<sup>58,63</sup>, probablemente explicado por la adquisición de una media de 2,3 (rango 1 – 5) proyecciones adicionales además de la mamografía convencional.
- **Especificidad:** en el metanálisis, el resultado agrupado fue 76 % (IC 95 %: 73 % – 79 %). No hubo diferencias significativas con lo obtenido en la imagen 2D<sup>62,64</sup>, así como tampoco cuando se estratificó por densidad mamaria<sup>64</sup>. Las cifras más bajas las recogieron dos de los trabajos con una sola proyección. En uno de ellos, Whelehan *et al.*<sup>66</sup>, la especificidad fue significativamente inferior a lo obtenido con la imagen convencional (59 % vs. 64,4%;  $p = 0,0002$ ). En este estudio se realizó con el equipo Siemens, donde el sistema de clasificación se basó en la decisión o no de tomar biopsia.
- **Cocientes de probabilidad:** el cociente de probabilidad positivo fue 4,56 (IC 95 %: 3,066 – 6,787). Todos los estudios en los que se aplicó solo una proyección de la tomosíntesis mostraron débil evidencia diagnóstica. En el caso de dos proyecciones, excepto Seo *et al.*<sup>60</sup> y Tang *et al.*<sup>62</sup> los estudios mostraron fuerte evidencia diagnóstica. El cociente de probabilidad negativo fueron 0,08 indicando que el test fue bueno o excelente.
- **Área bajo la curva:** en la mayoría de los trabajos fue superior a 0,9. Estos valores fueron significativamente mayores a los obtenidos con la imagen 2D, excepto en 2 de los 3 trabajos que utilizaron equipos diferentes a Hologic (Cornford *et al.*<sup>58</sup> y Whelehan *et al.*<sup>66</sup>). En Morel *et al.*<sup>63</sup>, además se hallaron diferencias significativas en el grupo de pacientes con lesiones de tejido blando (0,97 vs. 0,90;  $p = 0,005$ ). Seo *et al.*<sup>60</sup> y Shin *et al.*<sup>64</sup> utilizaron la metodología JAFROC para el cálculo de este parámetro (0,827 y 0,911).

La diferencia de este parámetro con la obtenida con la imagen 2D siguió existiendo cuando se evaluaron solo las mamas densas (0,910 vs. 0,863;  $p = 0,01$ )<sup>64</sup>.

### **Concordancia**

La concordancia interobservador<sup>62</sup> en uno de los dos estudios que evaluaron este parámetro fue excelente ( $k = 0,919$ ). En el trabajo de Thomassin-Naggara *et al.*<sup>65</sup>, la concordancia entre los lectores más experimentados frente a los menos experimentados estuvo entre 0,731 y 0,755, con mejores valores cuando se compararon observadores con la misma experiencia (0,874 los senior y 0,880 los junior). Además, la reproducibilidad mejoró con respecto a la obtenida con la mamografía sola, sobre todo en el grupo menos experimentado (senior: 0,874 vs. 0,814 y junior: 0,880 vs. 0,792, respectivamente).

**Tabla 14. Resultados de validez diagnóstica de la tomosíntesis más mamografía comparado con la mamografía sola en diagnóstico del cáncer de mama**

Autor y año	Sensibilidad (IC 95 %)		Especificidad (IC 95 %)		Valor predictivo* positivo (IC 95 %)		Valor predictivo negativo (IC 95 %)		CPP* (IC 95 %)		CPN <sup>†</sup> (IC 95 %)	
	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D
<b>Todos los estudios</b>												
Cai 2015 <sup>57</sup>	82,9	60	93,2	93,2	ND	ND	ND	ND	12,19	8,82	0,18	0,43
Corrifford 2015 <sup>58</sup>	90,2 <sup>§</sup>	82,5 <sup>§</sup>	78,6	72,6	67,5 <sup>§</sup>	96,4	94,24	5,37	4,22	0,08	0,12	
<b>Todos los estudios con dos proyecciones</b>												
Cai 2015 <sup>57</sup>	82,9	60	93,2	93,2	ND	ND	ND	ND	12,19	8,82	0,18	0,43
Corrifford 2015 <sup>58</sup>	90,2 <sup>§</sup>	82,5 <sup>§</sup>	78,6	72,6	67,5 <sup>§</sup>	96,4	94,24	5,37	4,22	0,08	0,12	
Mansour 2014 <sup>59*</sup>	98,7 (92–99,9)	ND	88,8 (79,9–94,2)	ND	88,4 (79,2–94)	ND	98,7 (92,3–99,9)	ND	8,78 (4,9–15,76)	ND	0,01 (0,00–0,10)	ND
Seo 2016 <sup>60</sup>	80	73,2 <sup>†</sup>	64,3	61	ND	ND	ND	ND	2,24	1,88	0,31	0,44
Taha Ali 2016 <sup>61</sup>	91 (80,9–96,3)	55,2 (42,6–67,2)	92,3 (83,4–96,8)	62,8 (51,1–73,3)	91 <sup>†</sup> (80,9–96,3)	56,1 <sup>†</sup> (43,35–68,1)	92,3 <sup>‡</sup> (83,4–96,8)	62 <sup>‡</sup> (50,4–72,5)	11,84 (5,47–25,62)	1,49 (1,04–2,13)	0,10 (0,05–0,21)	0,71 (0,52–0,98)
Tang R1 2017 <sup>62</sup>	92,1	71,9 <sup>†</sup>	73	71,7	86 <sup>‡</sup>	82,1 <sup>‡</sup>	83,8 <sup>‡</sup>	3,41	2,55	0,11	0,39	
Tang R2 2017 <sup>62</sup>	90,8	71,2 <sup>†</sup>	68,2	71,7	83,9 <sup>‡</sup>	81,9 <sup>‡</sup>	82,8 <sup>‡</sup>	2,86	2,52	0,13	0,40	
<b>Todos los estudios con una proyección (MLO)</b>												
Morel 2014 <sup>63§</sup>	99,0 <sup>§</sup> (93,9–99,9)	95,1 <sup>§</sup> (88,5–98,2)	64,5 (58,2–70,4)	53,8 (47,4–60)	53,4 (46,1–60,6)	45,8 (39–52,7)	99,4 (96,1–99,97)	2,79 (1,79–2,37)	2,06 (2,36–3,3)	0,02 (0,00–0,11)	0,09 (0,04–0,21)	
Shin 2015 <sup>64</sup>	89,5	82,4 <sup>†</sup>	75,1	78,5	ND	ND	ND	3,59	3,83	0,14	0,22	
Thomassian Naggarra 2015 <sup>65</sup>	89,3	72,9	50,7	50,5	53,4	48,9 <sup>†</sup>	88,2	74,2 <sup>†</sup>	1,8	1,47	0,21	0,536
Whelehan 2017 <sup>66</sup>	90	86	59	64,4 <sup>§</sup>	ND	ND	ND	2,19	2,41	0,17	0,22	

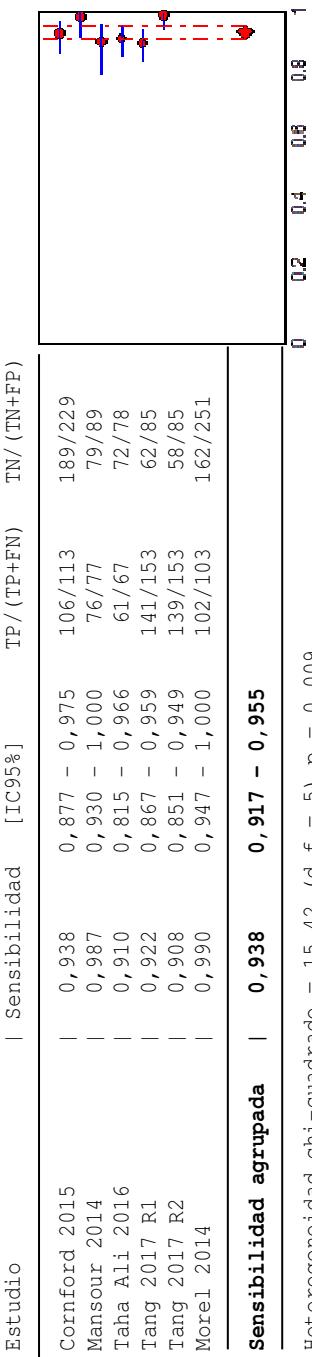
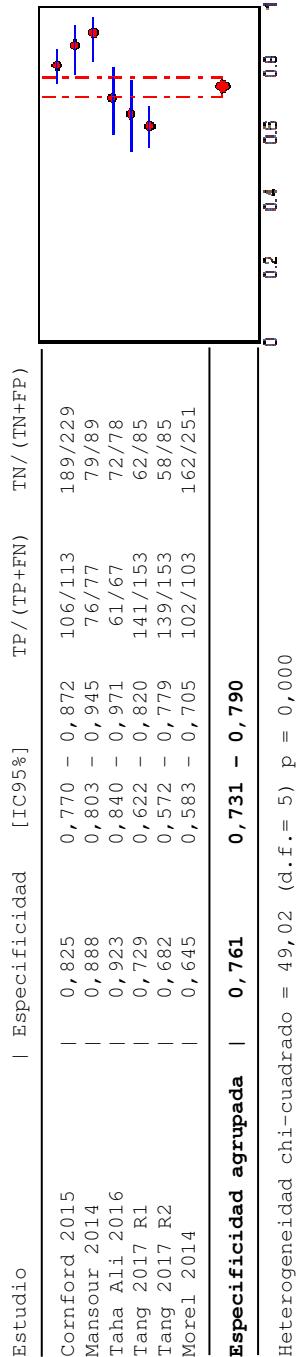
CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; IC 95 %: intervalo de confianza al 95%; MLO: medio-lateral oblicua; R: radiólogo; ND: no descrito.

\*: calculado por los autores.

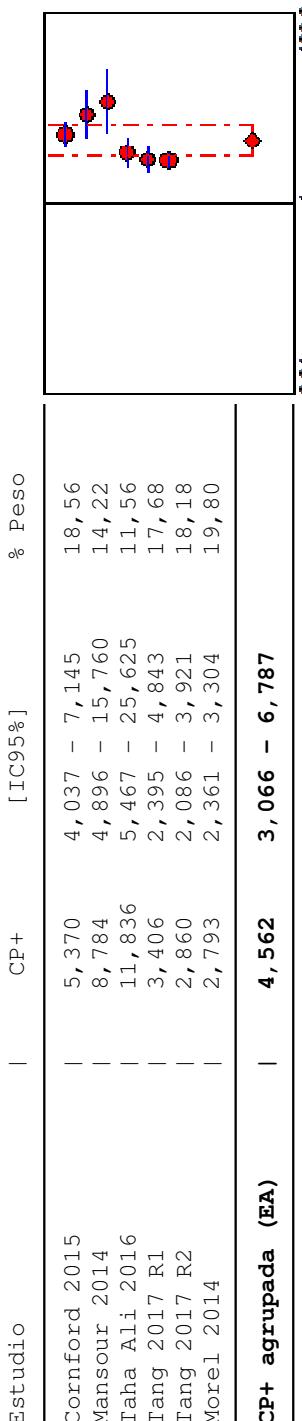
<sup>†</sup>: diferencias significativas con respecto a la otra modalidad de diagnóstico.

<sup>‡</sup>: los resultados han sido obtenidos del artículo.

<sup>§</sup>: el diagnóstico con mamografía sola se acompaña de proyecciones mamográficas adicionales.

**Figura 10. Metanálisis de los valores de sensibilidad de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico****Figura 11. Metanálisis de los valores de especificidad de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico**

**Figura 12. Metanálisis de los cocientes de probabilidad positivos de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico**

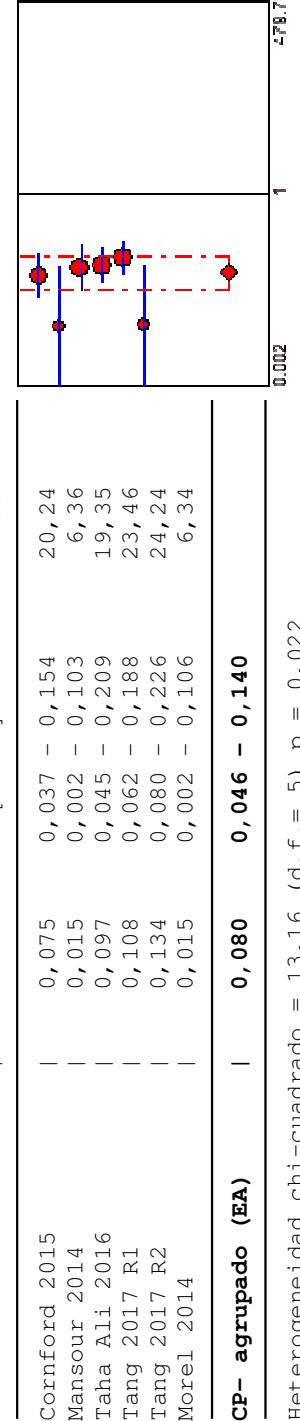


Heterogeneidad chi-cuadrado = 41, 86 (d. f. = 5)  $P = 0, 000$

$\chi^2$ -Cochrane = 41, 86;  $p = 0, 000$

Inconsistencia ( $I^2$ ) = 88, 1 %

**Figura 13. Metanálisis de los cocientes de probabilidad negativos de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico**

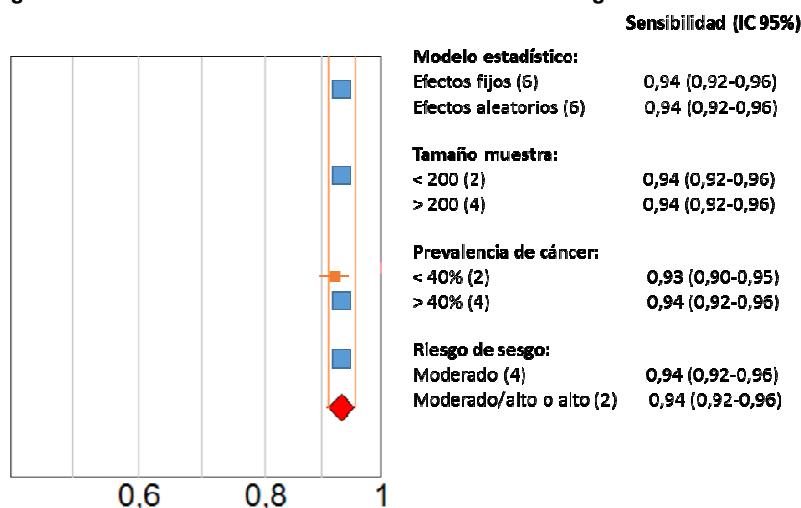


Heterogeneidad chi-cuadrado = 13, 16 (d. f. = 5)  $P = 0, 022$

$\chi^2$ -Cochrane = 13, 16;  $p = 0, 0219$

Inconsistencia ( $I^2$ ) = 62, 0 %

**Figura 14. Análisis de sensibilidad de los estudios en el diagnóstico**



**Tabla 15. Área bajo la curva ROC de los estudios de ámbito diagnóstico**

Autor y año	2D+3D (IC 95 %)	2D (IC 95 %)	p*
<b>Tomosíntesis con dos proyecciones</b>			
Cai 2015 <sup>57</sup>	0,914	0,805	<0,001
Cornford 2016 <sup>58‡</sup>	0,946	0,922	0,118
Seo 2016 <sup>60†</sup>	0,827	0,775	<0,001
Tang 2017 <sup>62</sup>	R1:0,907 (0,863 – 0,941) R2:0,900 (0,865 – 0,935)	R1:0,849 (0,798 – 0,892) R2:0,850 (0,800 – 0,898)	0,0204 0,0239
<b>Tomosíntesis con una proyección</b>			
Morel 2014 <sup>63</sup>	0,93	0,87	0,0014
Shin 2015 <sup>64†</sup>	0,911	0,869	0,005
Thomassin Naggara 2015 <sup>65</sup>	0,809	0,685	<0,01
Whelehan 2017 <sup>66‡</sup>	0,870	0,857	0,489

R: radiólogo.

\*: comparación entre cada modalidad de tomosíntesis frente a la mamografía 2D.

†: FOM JAFROC (probabilidad de malignidad 0 % a 100 %).

‡: el diagnóstico con mamografía sola se acompaña de proyecciones mamográficas adicionales.

## Estudio primario que incluyó cribado y diagnóstico

Un estudio evaluó una cohorte de 130 mujeres que acudieron a cribado (55,4 %) o diagnóstico (44,6 %) de cáncer de mama en Corea<sup>68</sup>. La selección de las pacientes se realizó de forma prospectiva aunque la lectura fue retrospectiva. Las características de la población se describen en la Tabla 16.

En este estudio se compararon varias estrategias de cribado/diagnóstico:

- 2D convencional con 2 proyecciones.
- 2D sintetizada: donde la proyección MLO es sintetizada.
- 2D+3D: la tomosíntesis en una sola proyección (MLO).
- 2D+3D sintetizada: mamografía en la proyección CC y tomosíntesis en la proyección MLO.

Tres radiólogos experimentados leyeron todas las imágenes, primero las 2D y después de 4 semanas (para evitar el sesgo de memoria) las 2D+3D. Los radiólogos estuvieron cegados a toda la información previa aunque fueron conscientes del objetivo del estudio.

Los resultados presentados fueron la media de los obtenidos en cada uno de los radiólogos. Calcularon sensibilidad, especificidad (por lesión) y la curva JAFROC. También evaluaron la dosis glandular media y su correlación con la edad, el grosor y la composición de la mama a través del coeficiente de correlación de Pearson.

**Tabla 16. Características de la población incluida en el estudio de Kang 2016<sup>68</sup> sobre cribado y diagnóstico**

Características de la población	
Número de pacientes/lesiones	130/159
Edad media	52,1 años
Mama densa (BIRADS c-d)	66,1 %
Mujeres en cribado	55,4 %
Prevalencia de cáncer de mama	20,8 % Invasivo: 96,3 % DCIS: 3,7 %
Imagen predominante	Masas (20,7 %) Calcificaciones (3,8 %) Asimetrías (13,8 %) Distorsiones (0,8 %) No anomalidades (66,9 %)
Seguimiento	417,2 ± 2 días
Características de la intervención	
Equipo	Selenia Dimensions COMBO Hologic
Proyecciones	MLO
Estación de trabajo	Sí
Definición de positivo	Probabilidad de malignidad BI-RADS 4 y 5
Lectura independiente	Sí
Número de radiólogos	3 (8 años experiencia en imagen de la mama y 1 – 2 años en imagen 3D)

MLO: medio-lateral oblíqua; ND: no descrito; R: retrospectivo.

## Principales resultados

### Validez diagnóstica

- **Sensibilidad y especificidad:** la sensibilidad fue 83 % (82 % en la imagen sintetizada), mientras que la especificidad fue 94 % (95 % en la imagen sintetizada). Añadir la tomosíntesis a la mamografía, tanto la imagen integrada como en la sintetizada, aumentó significativamente la sensibilidad. En la especificidad, sin embargo, la imagen 2D+3D integrada no fue estadísticamente superior a la 2D, mientras que si lo fue la 2D+3D sintetizada.
- **Cocientes de probabilidad:** la tomosíntesis se mostró como una excelente prueba para detectar enfermedad, con cocientes de probabilidad positivos superiores a 13, y proporcionó fuerte evidencia diagnóstica para descartar enfermedad (valores negativos 0,18).
- **JAFROC:** el rendimiento global de la prueba teniendo en cuenta las respuestas múltiples, fue de igual forma muy bueno, con valores superiores a 0,9. La estrategia 2D+3D integrada fue estadísticamente superior a la mamografía convencional.

**Tabla 17. Resultados del estudio Kang et al.<sup>68</sup>**

Estrategia	Valididad diagnóstica						Dosis glandular media por paciente			
	Sensibilidad (%)	p*	Especificidad (%)	p*	CPP	CPN	JAFROC	p*	Rellamadas <sup>†</sup> (%)	p*
<b>2D+3D Integrada (IC 95 %)</b>	83 (71 - 90)	0,006	94 (90 - 96)	0,067	13,8	0,181	0,914	0,016	85	8,44 ± 1,32 p < 0,01*
<b>2D+3D sintetizada (IC 95 %)</b>	82 (67 - 90)	0,016	95 (91 - 97)	0,012	16,4	0,189	0,907	0,302	82	5,78 ± 1,07
<b>2D Integrada</b>	73 (55 - 86)	—	90 (86 - 93)	—	7,3	0,300	0,881	—	84	5,29 ± 0,63
<b>2D sintetizada</b>	69 (52 - 82)	0,44	95 (92 - 97)	0,013	13,8	0,326	0,848	0,142	79	5,78 ± 1,07

CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; JAFROC: curva ROC de respuesta libre por el método Jack-knife

\*: comparación entre cada modalidad de tomosíntesis frente a la mamografía 2D integrada.

<sup>†</sup>: frecuencia de BI-RADS 3-5.

## Riesgos y Seguridad

En 3 de los estudios recuperados se incluyeron específicamente datos sobre la dosis glandular recibida por las mujeres, mostrando dosis de radiación de entre 1,74 mGy y 8,44 mGy, mientras que para la imagen 2D los valores fueron inferiores (entre 1,63 mGy y 5,29 mGy)<sup>64,68,69</sup>.

Cuando se estudiaron los factores relacionados con el aumento de la dosis glandular media, Shin *et al.*<sup>64</sup> mostraron como, tanto en la tomosíntesis como en la mamografía, el tamaño de la mama (coeficiente de regresión 0,072 y 0,308, respectivamente;  $p < 0,001$ ) y la densidad (coeficiente de regresión 0,041 y 0,052, respectivamente;  $p < 0,001$ ) fueron factores independientes asociados con la dosis glandular media. Así mismo, cuanto más pequeña y menos densidad en la mama, menores las diferencias en la dosis glandular media entre tomosíntesis y mamografía digital.

Los trabajos de James *et al.*<sup>69</sup> y Kang *et al.*<sup>68</sup>, mostraron coeficientes de correlación significativos para la variable tamaño de la mama, aunque James *et al.*<sup>69</sup> solo encontró diferencias por encima de 40 mm ( $p < 0,001$ ).

La edad de la mujer tuvo correlación positiva en la tomosíntesis (a más edad más dosis) y negativa para la imagen 2D (a menos edad más dosis)<sup>69</sup>.

**Tabla 18. Dosis glandular media (mGy)**

Autor y año	N	Equipo	Proyección imagen 3D	Compresión	2D+3D		2D	Factores asociados	
					Característica	Coeficientes de correlación			
James 2017 <sup>69</sup>	2D+3D: 3662 2D: 6214	Hologic	CC	5,7 cm	2,23 ± 0,74	1,74 ± 0,75		Tamaño de la mama	ND
Kang 2016 <sup>88</sup>	130	Hologic	MLO	ND	8,44 ± 1,32 <sup>*</sup> 5,78 ± 1,07 <sup>†</sup>	5,29 ± 0,63		Tamaño de la mama	0,654 0,251
Shin 2015 <sup>84†</sup>	149	Hologic	MLO	4,8 cm	1,74 (rango 0,93 – 5,02)	1,63 (rango 0,68 – 7,41)		Tamaño mama Densidad	0,072 <sup>‡</sup> 0,041 <sup>‡</sup>

CC: craneocaudal; MLO: mediolateral oblicua; ND: no descrito.

<sup>\*</sup>: diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mamografía sola.<sup>†</sup>: imagen sintetizada.<sup>‡</sup>: coeficiente de regresión del análisis multivariante.



# Aspectos económicos

## Coste por unidad y precio

El coste de cada equipo varió en función de la marca comercial (Tabla 19).

**Tabla 19. Coste de los equipos de tomosíntesis**

Equipo	Media del coste de adquisición	Coste estimado del servicio sobre 10 años	Total del coste sobre 10 años
<b>Hologic Selenia Dimensions</b>	431.443 \$	392.103 \$	823.546 \$
<b>GE Senograph Essential</b>	327.626 \$	329.427 \$	657.053 \$
<b>Siemens Mammomat Inspiration</b>	293.213 \$	266.598 \$	559.811 \$

Fuente: ECRI Institute. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening. Plymouth: ECRI Institute; 2016.

## Estudios de evaluación económica

Se recuperaron dos estudios coste-efectividad, ambos realizados en EE.UU. Kalra *et al.*<sup>54</sup> desarrollaron un árbol de decisión con la simulación de Monte Carlo, comparando la combinación de imagen 2D más 3D en el cribado anual frente a la imagen 2D sola. Lee *et al.*<sup>55</sup> evaluaron el coste-efectividad en el cribado bienal en mujeres de entre 50 y 74 años con mamas densas. Se asumió la adherencia completa al programa de cribado y que el tratamiento seguido fue el óptimo cuando se detectó la enfermedad. El modelo utilizado fue el desarrollado por la Universidad de Wisconsin con simulación de eventos discretos. El modelo simula las historias de vida de las mujeres usando 4 procesos que interactúan: historia natural del cáncer de mama, detección, tratamiento y mortalidad por otras causas. Este trabajo estuvo financiado por la industria.

En ambos trabajos, la perspectiva usada fue la del pagador, el horizonte temporal tuvo en cuenta toda la vida de las pacientes y la tasa de descuento utilizada fue de 3 %.

## Datos clínicos

Los datos de efectividad incluyeron falsos negativos y asumieron que ningún paciente se perdió durante el seguimiento. Se basaron en el trabajo de Friedewald *et al.*<sup>72</sup>, estudio poblacional en el que se estudiaron retrospectivamente dos cohortes, una cribada con mamografía digital ( $n = 281.187$ ) y otra con mamografía más tomosíntesis ( $n = 173.663$ ).

Los autores evaluaron la tasa de rellamadas, la tasa de detección de cáncer y los valores predictivos positivos para rellamada y biopsia.

En el estudio realizado en mujeres con mama densa, se determinó la sensibilidad y especificidad estratificada por densidad de la mama y edad mediante un modelo de regresión logística. Para la mamografía sola se recuperaron datos de alrededor de 2 millones de exámenes obtenidos del *Breast Cancer Surveillance Consortium*. Para la tomosíntesis más mamografía, se recuperaron datos de la literatura publicada. La sensibilidad fue de 80 % y la especificidad de 92 %.

## Costes

Los costes se determinaron usando valores de reembolso de Medicare en 2015 en el caso de Kalra *et al.*<sup>54</sup> y 2013 en el trabajo de Lee *et al.*<sup>55</sup>. A la muerte se le asignó el mismo coste que el cáncer invasivo con una utilidad de 0. Coste de mamografía fue 14.500 \$ y el de la tomosíntesis fue 15.312 \$.

El trabajo de Lee *et al.*<sup>55</sup> tuvo en cuenta costes derivados tanto de procedimientos diagnósticos invasivos adicionales como de los tratamientos, recogidos de publicaciones recientes.

## Utilidad

La utilidad para los AVAC se basó en estudios previamente publicados. Un factor de pérdida de calidad de vida (desutilidad) fueron las llamadas por falsos positivos. La distribución uniforme por edad aseguró una distribución continua de las utilidades en la edad.

## Resultados

El análisis del caso base mostró un coste incremental por año de vida ajustado por calidad para la tomosíntesis de 20.230 \$ para mujeres todas las mujeres ( $\geq 40$  años), y 53.893 \$ para mujeres con mama densa.

Los autores concluyeron que añadir la tomosíntesis a la mamografía 2D en el cribado poblacional anual comenzando a los 40 años sería coste-efectivo comparado con la mamografía sola.

El análisis de sensibilidad se realizó mediante simulaciones de Monte Carlo con 10.000 iteraciones usando una muestra probabilística y modelo de Markov. El análisis de sensibilidad de una vía, donde se modificó la tasa de rellamadas y la desutilidad que causó, mostró a la tomosíntesis como la mejor estrategia incluso cuando no se redujo la efectividad debido al seguimiento de los falsos positivos.

En mujeres con mama densa, Lee *et al.*<sup>55</sup> desarrollaron el análisis de sensibilidad modificando varios parámetros claves como la bondad de la prueba, el coste añadido de la tomosíntesis y la disminución de la utilidad en las mujeres con hallazgos positivos en el cribado. Así mismo se incluyó la variable cribado bienal frente a anual. Cuando se mejoró la sensibilidad, el ICER mejoró (37.548 \$), al igual que al mejorar la especificidad (ICER= 33.749 \$). Cuando no hubo mejora con respecto a la imagen 2D aislada, la tomosíntesis no fue costo – efectiva (ICER = 104.447 \$). En el mejor de los escenarios, el ICER fue 26.107 \$, mientras que en el peor ascendió a 792.264 \$. El efecto no se vio modificado de forma importante al modificar la desutilidad de los hallazgos positivos.

**Tabla 20. Análisis caso base de las diferentes estrategias de cribado**

Grupos de pacientes	2D		3D		
	Coste (\$)	Efectividad (AVAC)	Coste (\$)	Efectividad (AVAC)	ICER (\$/AVAC)
<b>Todas las edades</b>	14.500	15,46	15.312	15,50	20.300
40 – 49 años	4961	8,01	5363	8,03	20.976
50 – 59 años	5043	7,78	5497	7,79	49.725
60 – 69 años	6401	7,34	6866	7,35	44.641
≥ 70 años	7714	6,80	8213	6,81	82.500
<b>Mujeres con mama densa</b>	4091	16,81	4440	16,81	53.893

AVAC: años de vida ajustado por calidad; ICER: ratio coste-efectividad incremental.



# Discusión

La reciente publicación de diversos estudios en los que se ha evaluado la combinación de la tomosíntesis más mamografía en cribados poblacionales, ha justificado la actualización del informe publicado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en 2013 para la evaluación de esta estrategia de cribado y diagnóstico en el cáncer de mama. Además, el interés por esta tecnología se ha mantenido a lo largo de los últimos años, del mismo modo que la controversia que lo rodea. De esta forma, a pesar de que la combinación de imagen 2D más 3D fue aprobada en EE.UU. para su uso en el cribado, en 2014, el *American College of Radiology Statement* estableció que, “aunque hay fuerte evidencia de que la tomosíntesis tendrá un papel importante en la imagen de la mama, son necesarios más estudios que evalúen la relación de la tomosíntesis con resultados a largo plazo, incluyendo la reducción de la mortalidad. Es también importante conocer qué subgrupos de mujeres podrían beneficiarse de forma más importante de estas exploraciones”.

En el cáncer de mama, el resultado en salud más importante es la supervivencia global de las pacientes. La tomosíntesis digital de mama, como prueba de cribado o diagnóstica, por sí misma no mejora la supervivencia. En este hecho se basan las revisiones sistemáticas consultadas para concluir que la insuficiente evidencia sobre su efecto en resultados en salud no permitiría emitir conclusiones sobre su uso. Sin embargo, una mayor sensibilidad podría llevar a una detección temprana del cáncer, con el propósito de administrar tratamiento eficaz para aumentar la supervivencia. El diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad también podría afectar a la calidad de vida, al permitir el uso de tratamientos menos invasivos.

Los resultados de la presente revisión sistemática mostraron como la combinación de imagen 2D más 3D aumentó la sensibilidad entre un 22 % y un 34 % con respecto a la mamografía sola en el cribado poblacional (92 % frente a 82 %, respectivamente), manteniendo valores de especificidad altos (96 %). Del mismo modo, los cocientes de probabilidad definieron esta estrategia como excelente.

Cuando se evaluó la tomosíntesis en el diagnóstico, incluyendo mujeres sintomáticas o con un hallazgo positivo en el cribado, la sensibilidad fue igualmente alta (94 %), superior a la obtenida sólo con la imagen 2D. La especificidad, en este caso, fue inferior a la obtenida en el cribado (76 %) siendo, en la mayoría de las ocasiones, similar a la mamografía convencional.

Sólo en un trabajo<sup>66</sup>, los valores fueron significativamente inferiores a los obtenidos con la imagen convencional (59 % vs. 64,4%;  $p = 0,0002$ ). Este estudio se realizó con el equipo Siemens, con una sola proyección, donde el sistema de clasificación se basó en la decisión o no de tomar biopsia, lo que pudo haber influido en el resultado con respecto al resto de los trabajos. Del mismo modo, los trabajos donde la tomosíntesis fue tomada en una sola proyección, la prueba se mostró débil para detectar la enfermedad, manteniendo una fuerte evidencia diagnóstica para descartarla. Sin embargo, el área bajo la curva ROC indicó que el rendimiento global de la prueba fue excelente en la mayor parte de los estudios, significativamente superior a lo obtenido con la imagen 2D. Esta diferencia no se halló en dos de los tres trabajos que utilizaron equipos diferentes a Hologic (GE y Siemens)<sup>58,66</sup>. La evidencia mostrada para el dispositivo de Hologic no tiene necesariamente que ser extrapolada a otras casas comerciales, ya que los equipos pueden variar en el movimiento del tubo, amplitud del ángulo, número de proyecciones y algoritmos de procesado de imágenes. Las características técnicas influyen en la calidad de la imagen. Así, el equipo Hologic usa una adquisición pulsada de imágenes durante un barrido continuo del detector con 15 exposiciones a través de una amplitud del ángulo de 15° y usa un algoritmo de retroproyección filtrada para la reconstrucción. El equipo de GE usa el sistema “*step and shoot*” para la adquisición de las imágenes (el tubo se detiene para obtener cada proyección) y se producen 9 exposiciones sobre un ángulo de 25°. La reconstrucción se realiza mediante técnicas iterativas (técnicas de reconstrucción algebraica)<sup>58</sup>. Si bien el movimiento continuo del foco produce pérdida de resolución, a mayor número de proyecciones se aumenta la resolución en profundidad, la información contenida en la reconstrucción y se reducen los artefactos. Además, la reducción del ángulo tomográfico con respecto al utilizado por el equipo GE, aumentaría el campo de visión, aumentando la resolución en el campo XY, mientras que el equipo SenoClaire® aumentaría la resolución en profundidad. La ventaja que presentaría el algoritmo de reconstrucción de Hologic radica en el aumento de la visibilidad de microcalcificaciones, mientras que los métodos iterativos mejoran la visibilidad de masas y márgenes de tejido blando. Estas fueron precisamente los dos factores que de manera independiente se relacionaron con una mayor detección de cáncer de mama<sup>60</sup>.

## **Indicadores de rendimiento de los programas de cribado**

El parámetro más estudiado entre los indicadores de los programas de cribado fue la tasa de rellamada. Como resultado principal de los trabajos, es una medida indirecta de la validez de la prueba. Una disminución en la

cifra de rellamadas podría traducirse en una disminución de pruebas adicionales innecesarias y sobrediagnóstico, y como consecuencia, se evitaría la ansiedad y estrés emocional de estas mujeres<sup>67</sup>. En todos los trabajos excepto en Conant *et al.*<sup>70</sup> y Sumkin *et al.*<sup>53</sup>, las cifras se mantuvieron por debajo de 5 %, inferior al 7 % establecido como límite por las guías europeas para mantener el equilibrio entre sensibilidad y especificidad de la prueba. No obstante, la tasa de rellamada se vio aumentada con respecto a la imagen 2D, en un rango de 19 % – 43 %, en varios trabajos (STORM-2<sup>47</sup>, OTST<sup>51,52</sup> y Malmö<sup>50</sup>), así como las mujeres rellamadas por un falso positivo (aumento con respecto a la imagen 2D de entre el 16 % y el 25 %). Este dato es relevante teniendo en cuenta que el principal beneficio recogido por la bibliografía publicada se centra en esta variable resultado. Según los autores, el aumento en las rellamadas no ocasionado por un aumento de la tasa de detección, podría deberse a que la tomosíntesis realza las lesiones benignas y a veces también las islas de parénquima normal. Sin embargo, son diversos los factores que influyen en la tasa de rellamada, unos relacionados con la mujer, como la edad, el patrón glandular, estado pre o posmenopáusico, índice de masa corporal, participación en ronda prevalente o incidente, antecedentes familiares de cáncer de mama, etc; y otros relacionados con el proceso de cribado, como son la experiencia y entrenamiento del radiólogo<sup>47,50</sup>, la calidad de la mamografía, el empleo de una o dos proyecciones, entre otras<sup>33</sup>.

La tomosíntesis más mamografía se mostró superior en la detección de cáncer, con un aumento de entre el 30 % y el 53 % con respecto a la mamografía sola. Además, la proporción de cáncer invasivos con respecto al total de cánceres detectados osciló entre 71 % y 88 %, similar a lo obtenido con la mamografía sola y en consonancia con lo registrado en España en 2015, que fue de 76 %. La importancia de este parámetro radicaría en su asociación con el sobrediagnóstico o aumento de la detección de cánceres incipientes, en este caso los DCIS. El sobrediagnóstico y sobretratamiento de los DCIS de bajo grado es frecuentemente citado como uno de los daños a los que se enfrentan los programas de cribado de cáncer de mama<sup>6</sup>. Que no se hayan observado diferencias en la detección de estos cánceres podría hacer suponer que se está evitando el sobrediagnóstico. La proporción de DCIS en relación con los cánceres infiltrantes debería ser superior al 10 % (estándar mínimo) o mejor al 15 % (estándar deseable). Del mismo modo, la proporción de cánceres invasivos ≤ 10 mm respecto al total de cánceres detectados es un indicador importante que refleja la calidad de un programa<sup>33</sup>. En los estudios que recogen este resultado, el parámetro se mantiene por encima del 30 %, umbral establecido como deseable.

Por otro lado, los valores predictivos positivos como criterio para la implementación del programa, oscilaron entre un 17,7 % y 32,1 % para la imagen integrada y entre 16,6 % y 34,9 % para la sintetizada. Solo dos trabajos obtuvieron mayores cifras con la combinación de imágenes comparado con la mamografía sola. En el estudio STORM<sup>49</sup> se produjo un aumento relativo de riesgo de 43 % (IC 95 %: 17 % – 61 %) mientras que el trabajo que estudió dos cohortes diferentes de pacientes, registró valores inferiores en ambas pruebas (6,39 % vs. 4,13 %,  $p < 0,0001$ ; OR ajustada 2,02, IC 95 %: 1,54 – 2,65)<sup>70</sup>. Así mismo, el trabajo de Sumkin *et al.*<sup>53</sup>, recogió de nuevo el valor más bajo (1,79 %), ya que la prevalencia de enfermedad en mujeres jóvenes fue baja (0,56 %).

## Limitaciones

Los resultados de la presente revisión sistemática se basaron en trabajos que, por lo general, estuvieron correctamente realizados, con mujeres que representaron adecuadamente a las participantes de los programas de cribado o, en el caso del diagnóstico, las que acudirían para estudio por presentar síntomas o hallazgos positivos en el cribado. No obstante, algunos de los estudios sobre diagnóstico centraron sus resultados en un determinado tipo hallazgo, incluyendo fundamentalmente mujeres con anormalidades de tejido blando<sup>58,63</sup>, o excluyendo lesiones calcificadas<sup>66</sup>, lo que aumentaría el riesgo de sesgo de selección en estos trabajos.

Aunque se describió adecuadamente la prueba de estudio, que se interpretó de forma cegada a la de referencia, no ocurrió lo mismo con la histología. No se ofrecieron detalles sobre el método de realización o sobre la información que conocían los patólogos para su interpretación. Aún así, se cree que la falta de información en este sentido no afectaría de manera importante a los resultados obtenidos.

Sin embargo, los estudios no estuvieron exentos de problemas metodológicos. El principal radicó en la no confirmación de los resultados negativos mediante la histología, lo que pudo haber sobreestimado tanto la sensibilidad como la especificidad de la tomosíntesis. Además, en el cribado, la información sobre los cánceres de intervalo fue limitada, hecho que afectaría a la comparabilidad de la sensibilidad de los distintos programas de cribado y a la estimación exacta de la especificidad. En los estudios sobre diagnóstico, solo dos trabajos<sup>57,65</sup> realizaron histología a todas las pacientes, y sus resultados mostraron altos valores en la sensibilidad. Sin embargo, en la especificidad los resultados fueron ampliamente variables.

Por otro lado, la comparación que los autores establecen entre tomosíntesis y mamografía confunde el análisis cuando hablamos del diagnóstico, ya que también se usan de forma rutinaria otras pruebas como ultrasonidos o RM. Estudios que comparen tomosíntesis con mamografía más ultrasonido serían más fieles a la realidad clínica. Así, algunos autores realizaron ecografía a las mujeres<sup>59,61</sup>. Por otro lado, la mamografía en el diagnóstico viene acompañada de proyecciones adicionales, ya sea magnificada o focalizada. Aunque *spot compresión views* pueden caracterizar los bordes de las masas y confirmar la presencia o ausencia de distorsión, a veces se producen errores en el diagnóstico de lesiones benignas o normales<sup>66</sup>. Algunos de los errores radican en que la lesión benigna no se encuentra en el campo de visualización (mama comprimida) de la mamografía. Estas limitaciones, han llevado a recomendar en algunos países (UK) la realización de ultrasonidos siempre que la causa de la llamada sea la asimetría en la densidad. La alternativa sería la tomosíntesis, ya que de igual modo, evitaría el problema de las proyecciones adicionales, en la que lesiones pueden quedar fuera del campo de visión<sup>63</sup>.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, en el metanálisis se encontró una alta heterogeneidad cuyas causas no quedaron explícitas en el análisis de subgrupos realizado y la metarregresión no pudo realizarse por el limitado número de estudios recuperados. No obstante, tanto en el cribado como en el diagnóstico, los resultados del metanálisis se mantuvieron estables al estratificar por posibles factores de confusión. Esto se traduciría en que los resultados podrían considerarse robustos a pesar de la heterogeneidad encontrada. Además, el metanálisis sobre diagnóstico se realizó sólo con una parte de los estudios seleccionados, por lo que la interpretación de los resultados debería completarse con la evaluación cualitativa de los trabajos no incluidos.

Por último, no fue posible la valoración del posible sesgo de publicación, aunque consideramos poco probable el sesgo de selección de nuestra revisión, ya que la selección de los estudio se realizó por dos investigadores independientes en base a criterios predefinidos.

## Consecuencias e implicaciones prácticas

Los potenciales efectos indeseables, tanto para las pacientes como para los sistemas sanitarios, es otra de las preocupaciones que genera la tomosíntesis.

En primer lugar, añadir la tomosíntesis a la mamografía duplicaría la dosis de radiación recibida. Así, la imagen integrada para la población general podría estar justificada si se mejoran los resultados en salud más allá de mejorar la detección. La imagen sintetizada evitaría este efecto

nocivo, ya que, según el estudio STORM-2, se consigue una reducción en la dosis glandular media de 42 % comparado con la adquisición integrada con cifras de detección de cáncer similares a éstas<sup>47</sup>.

En segundo lugar, el tiempo de lectura es un aspecto crucial e importante si esta tecnología va a implementarse en un programa de cribado poblacional. Aunque hubo variaciones considerables entre los 8 radiólogos que participaron en el estudio noruego, el tiempo de interpretación fue el doble cuando se combinaron 2D más 3D con respecto a la mamografía sola. Aún así, los autores consideraron aceptable 89 segundos, teniendo en cuenta que se aumentó un 30 % la detección de cáncer<sup>51</sup> y creen probable su disminución conforme se mejoren los protocolos de actuación y aumente la experiencia de los radiólogos.

La necesidad de entrenamiento en la lectura e interpretación de las imágenes radiológicas es conocida. Estudios con múltiples radiólogos han demostrado la mejora del rendimiento utilizando tomosíntesis más mamografía comparado con la mamografía sola, cuando los radiólogos tuvieron amplia experiencia (reducción de las rellamadas y mejoras en curva ROC)<sup>6</sup>. Sin embargo, otros estudios<sup>73,74</sup> han mostrado mejoras solo si los radiólogos fueron inexpertos. Tucker *et al.*<sup>74</sup> calcularon la sensibilidad y especificidad de la tomosíntesis más la mamografía, así como sólo la mamografía en el cribado en función de los años de experiencia, las mamografías leídas por año, la experiencia total y la categoría profesional. La especificidad mejoró con la introducción de la tomosíntesis para todos los lectores, siendo la sensibilidad significativamente superior para los que tuvieron menos de 10 años de experiencia (91 % vs. 86 %,  $p = 0,03$ ) y aquellos con un total de mamografía leídas inferior a 80.000 casos (88 % vs. 86 %,  $p = 0,03$ )<sup>74</sup>. De este modo, la tomosíntesis haría más fácil la lectura de imágenes para los radiólogos menos experimentados y se homogenizaría el rendimiento de la prueba, ya que el impacto de la experiencia sobre la validez diagnóstica es menor<sup>65</sup>.

Por último, el impacto económico que supondría la incorporación de estos equipos es una valoración necesaria para los sistemas sanitarios. En los estudios coste-efectividad recuperados, los autores mostraron como la combinación de imágenes 2D más 3D sería una estrategia coste efectiva en el cribado de cáncer de mama, así como en el grupo de mujeres con mama densa. No obstante, los resultados en nuestro ámbito podrían diferir de lo publicado en EE.UU., por lo que antes de considerar su difusión sería necesaria la valoración de aspectos económicos en cribados similares a los establecidos en nuestro país.

# Conclusiones

1. Los estudios sobre validez diagnóstica de la tomosíntesis más mamografía fueron, por término general, de una calidad alta con riesgo de sesgo bajo excepto el debido a la no confirmación de los resultados negativos, lo que podría causar la sobreestimación tanto de sensibilidad como de la especificidad.
2. En el cribado, los resultados obtenidos mostraron la combinación tomosíntesis más mamografía como una prueba excelente (nivel de evidencia I).
3. En el diagnóstico, la sensibilidad aumentó mientras que la especificidad fue menor que en el cribado. La prueba presentó débil evidencia diagnóstica para la detección de los casos cuando se tomó la tomosíntesis con una sola proyección (nivel de evidencia I/II).
4. El rendimiento global de la tomosíntesis más mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama fue muy bueno (nivel de evidencia I/II).
5. La concordancia interobservador fue excelente (nivel de evidencia I).
6. El efecto adverso más relevante fue el aumento de la dosis glandular media, aunque podría verse reducida con el uso de la imagen sintetizada.
7. No se disponen de estudios que analicen la mortalidad por cáncer de mama asociado al uso de esta tecnología. No se han recuperado estudios que analicen el efecto que tendría añadir la tomosíntesis a la mamografía en el cribado o diagnóstico sobre los resultados en salud.



# Referencias

1. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med Phys.* 2013;40:014301.
2. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part II. Image reconstruction, processing and analysis, and advanced applications. *Med Phys.* 2013;40:014302.
3. Tingberg A. X-ray tomosynthesis: a review of its use for breast and chest imaging. *Radiat Prot Dosimetry.* 2010;139:100-7.
4. Diekmann F, Bick U. Breast tomosynthesis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011;32:281-7.
5. Alakhras M, Bourne R, Rickard M, Ng KH, Pietrzyk M, Brennan PC. Digital tomosynthesis: a new future for breast imaging? *Clin Radiol.* 2013;68:e225-36.
6. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MGC, Willscher P, Cooke J, Duncan KA, et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme – a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess.* 2015;19(4):1-136.
7. Mall S, Lewis S, Brennan P, Noakes J, Mello-Thoms C. The role of digital breast tomosynthesis in the breast assessment clinic: a review. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(3):203-11.
8. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Diagnostic accuracy and recall rates for digital mammography and digital mammography combined with one-view and two-view tomosynthesis: results of an enriched reader study. *AJR.* 2014;202(2):273-81.
9. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Anesi V, Burlon S, Cauli E, et al. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time. *Br J Radiol.* 2012;85(1020):e1174-8.
10. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology.* 2013;267(1):47-56.

11. Dang PA, Freer PE, Humphrey KL, Halpern EF, Rafferty EA. Addition of tomosynthesis to conventional digital mammography: effect on image interpretation time of screening examinations. *Radiology*. 2014;270(1):49-56.
12. Van Engen RE, Bosmans H, Bouwman RW, Dance DR, Marseille H, Lazzari B, et al. Protocol for the quality control of the physical and technical aspects of digital breast tomosynthesis system. Version 1.01 [Internet]. Nijmegen (Netherlands): European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services (EUREF); 2016 [acceso 20-07-2017]. URL: <http://www.euref.org/european-guidelines/physico-technical-protocol>
13. Baker JA, Lo JY. Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature. *Acad Radiol*. 2011;18(10):1298-310.
14. Smith A. The use of breast tomosynthesis in a clinical setting [Internet]. Bedford, MA: Hologic; 2014 [acceso 25-07-17]. URL: <http://www.hologic.com/sites/default/files/The%20Use%20of%20Breast%20Tomosynthesis%20in%20a%20Clinical%20Setting.pdf>
15. Hologic. Selenia Dimensions mammography system [Internet]. Bedford, MA: Hologic; 2017 [acceso 28-10-17]. URL: <http://www.hologic.com/products/imaging/mammography/selenia-dimensions-mammography-system>
16. Rodríguez Carenas D. Con una mejor obtención de imágenes, la tomosíntesis llega para quedarse [Internet]. Madrid: Diario Médico; 2010 [acceso 04-07-2013]. URL: <http://bit.ly/Mrz5u3>
17. Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí. El Servicio de Radiología mamaria de la UDIAT estrena el primer mamógrafo digital en 3D instalado en un centro público en España [Internet]. Sabadell: Consorcio Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí; 2011 [acceso 04-07-2013]. URL: [http://www.tauli.cat/tauli/cat/professionals/ServeisNoAssistencials/CCC/Gabinet\\_Premsa/attach/NP\\_RaMaMa\\_mamo3D\\_CAST\\_web.pdf](http://www.tauli.cat/tauli/cat/professionals/ServeisNoAssistencials/CCC/Gabinet_Premsa/attach/NP_RaMaMa_mamo3D_CAST_web.pdf)
18. Foerster, V. Tomosynthesis (3D Mammography) for breast cancer screening [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 [acceso 04-07-2017]. [Issues in emerging health technologies, Issue 135] URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0026\\_Tomosynthesis\\_Breast\\_Cancer\\_Screening\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0026_Tomosynthesis_Breast_Cancer_Screening_e.pdf)

19. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, et al. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006 / 01.
20. Rafferty E. Digital mammography: novel applications. Radiologic Clin of North Am. 2007;45(5):831-43.
21. Venkataraman S. Breast imaging: Mammography and ultrasonography [Internet]. Walthman MA: UpToDate; 2010 [acceso 3-11-2017]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/breast-imaging-for-cancer-screening-mammography-and-ultrasonography?search=Breast%20imaging%20Mammography%20and%20Ultrasonography&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/breast-imaging-for-cancer-screening-mammography-and-ultrasonography?search=Breast%20imaging%20Mammography%20and%20Ultrasonography&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
22. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is high accurate in depicting primary breast cancer. Breast J. 2006;12(4):309-23.
23. Tafra L, Cheng Z, Uddo J. Pilot clinical trial of 18Ffluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. Am J Surg. 2005;190(4):628-32.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Internet]. London: NICE; 2017 [acceso 10-11-2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80>
25. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010;46:1296-316.
26. Joe BN, Esserman LJ. Breast biopsy [Internet]. Walthman MA: UpToDate; 2016 [acceso 28-11-2017]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/breast-biopsy?source=search\\_result&search=Breast%20biopsy%20esserman&selectedTitle=2~81](https://www.uptodate.com/contents/breast-biopsy?source=search_result&search=Breast%20biopsy%20esserman&selectedTitle=2~81)
27. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer [Internet]. Walthman MA: UpToDate; 2017 [acceso 28-11-2017]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?source=search\\_result&search=Pathology%20of%20breast%20cancer&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?source=search_result&search=Pathology%20of%20breast%20cancer&selectedTitle=1~150)

28. Santaballa A. Cáncer de mama [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2017 [acceso 28-11-2017]. URL: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
29. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eight edition cancer staging manual. Ca Cancer J Clin. 2017;67:290–303.
30. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013 [acceso 28-11-2017]. URL:<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoCancer.pdf>
31. Perry M, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (ed). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4<sup>a</sup> ed. Luxemburgo: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
32. Red de programas de Cribado de Cáncer. Programas de Cribado de Cáncer de Mama. Informe de evaluación 2015 (datos: abril 2017) [Internet]. Madrid: Red de programas de Cribado de Cáncer; 2017. [acceso 28-11-2017]. URL: [http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Indicadores%20PDPCM%202015\\_2017%2006%2009.pdf](http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Indicadores%20PDPCM%202015_2017%2006%2009.pdf)
33. Mellado M, Osa AM. Cribado de cáncer de mama. Estado actual. Radiología.2013;55(4):305-14.
34. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI\_RADS® fifth edition: a summary of changes. Diagnostic and Interventional Imaging. 2017;98:179-90.
35. Torres M. Novedades de la 5<sup>a</sup>. Edición del sistema breast imaging reporting and data system (BI-RADS®) del Colegio Americano de Radiología. Rev Senol Patol Mamar. 2016;29(1):32-9.
36. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012 tables. Breast Incidence [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012 [acceso 10-07-2017]. URL: <http://gco.iarc.fr>
37. López-Abente G, Núñez O, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M. La situación del cáncer en España: informe 2015. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2015.

38. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2017 [Internet]. Madrid: SEOM; 2017 [acceso 10-07-2017]. URL: <https://www.seom.org/>
39. Botello Díaz B, Llanos Méndez A. Tomosíntesis digital de mama [Internet]. Madrid: Sevilla: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2012 [acceso 20-07-2017]. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AETSA 2010/2-6. URL: [http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA\\_2010\\_2-6\\_Tomasintesis.pdf](http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2010_2-6_Tomasintesis.pdf)
40. García-León FJ, Llanos-Méndez A, Isabel-Gómez R. Tomosíntesis digital en el cáncer de mama. Revisión sistemática [Internet]. Madrid: Sevilla: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014 [acceso 20-07-2017]. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AETSA 2014. URL: [http://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA\\_2013\\_13\\_Tomasintesis\\_def.pdf](http://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA_2013_13_Tomasintesis_def.pdf)
41. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2014;349:g7647.
42. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7:10.
43. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Method*. 2003;3:25.
44. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual [Internet]. London: NICE; 2006 [acceso 04-07-2013]. URL: <http://www.nice.org.uk>
46. Hodgson R, Heywang-Koebrunner SH, Harvey SC, Edwards M, Shaikh J, Arber M, et al. Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening. *Breast*. 2016; 27:52–61.

47. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostillo L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): A population-based prospective study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1105–13.
48. Carbonaro LA, Di Leo G, Clauser P, Trimboli RM, Verardi N, Fedeli MP, et al. Impact on the recall rate of digital breast tomosynthesis as an adjunct to digital mammography in the screening setting. A double reading experience and review of the literature. *Eur J of Radiol.* 2016;85:808–14.
49. Houssami N, Macaskill P, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading--evidence to guide future screening strategies. *European Journal of Cancer.* 2014;50:1799–1807.
50. Lang K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö breast tomosynthesis screening trial, a population-based study. *Eur Radiol.* 2016;26:184–90.
51. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol.* 2013;23:2061–71.
52. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jebsen IN, Krager M, Haakenaasen U, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology.* 2014;271:655–63.
53. Sumkin JH, Ganott MA, Chough DM, Catullo VJ, Zuley ML, Shinde DD, et al. Recall rate reduction with tomosynthesis during baseline screening examinations: an assessment from a prospective trial. *Acad Radiol.* 2015;22:1477–82.
54. Kalra VB, Wu X, Haas BM, Forman HP, Philpotts LE. Cost-effectiveness of tomosynthesis in annual screening mammography. *Am J of Roentgenol.* 2016;207:1152–5.

55. Lee CI, Cevik M, Alagoz O, Sprague BL, Tosteson A, Miglioretti DL, et al. Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology*. 2015;274:772–80.
56. Lei J, Yang P, Zhang L, Wang Y, Yang K. Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014;24:595–602.
57. Cai SQ, Yan JX, Chen QS, Huang ML, Cai DL. Significance and application of digital breast tomosynthesis for the BI-RADS classification of breast cancer. *APJCP*. 2015;16:4109–14.
58. Cornford EJ, Turnbull AE, James JJ, Tsang R, Akram T, Burrell HC, et al. Accuracy of GE digital breast tomosynthesis vs supplementary mammographic views for diagnosis of screen-detected soft-tissue breast lesions. *Br J Radiol*. 2016;89: 20150735.
59. Mansour S, Adel L, Mokhtar O, Omar OS. Comparative study between breast tomosynthesis and classic digital mammography in the evaluation of different breast lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2014;45:1053–61.
60. Seo M, Chang JM, Kim SA, Kim WH, Lim JH, Lee SH, et al. Addition of digital breast tomosynthesis to full-field digital mammography in the diagnostic setting: additional value and cancer detectability. *J Breast Cancer*. 2016;19:438–46.
61. Taha Ali TF, Magid AMA, Tawab MA, El-Hariri MA, El-Shiekh AF. Potential impact of tomosynthesis on the detection and diagnosis of breast lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016;47:351–61.
62. Tang W, Hu FX, Zhu H, Wang QF, Gu YJ, Peng WJ. Digital breast tomosynthesis plus mammography, magnetic resonance imaging plus mammography and mammography alone: a comparison of diagnostic performance in symptomatic women. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;66(2):105–16.
63. Morel JC, Iqbal A, Wasan RK, Peacock C, Evans DR, Rahim R, et al. The accuracy of digital breast tomosynthesis compared with coned compression magnification mammography in the assessment of abnormalities found on mammography. *Clin Radiol*. 2014;69:1112–6.

64. Shin SU, Chang JM, Bae MS, Lee SH, Cho N, Seo M, et al. Comparative evaluation of average glandular dose and breast cancer detection between single-view digital breast tomosynthesis (DBT) plus single-view digital mammography (DM) and two-view DM: correlation with breast thickness and density. *Eur Radiol.* 2015;25: 1–8.
65. Thomassin-Naggara I, Perrot N, Dechoux S, Ribeiro C, Chopier J, de Bazeilairé C. Added value of one-view breast tomosynthesis combined with digital mammography according to reader experience. *Eur J Radiol.* 2015;84:235–41.
66. Whelehan P, Heywang-Kobrunner SH, Vinnicombe SJ, Hacker A, Jansch A, Hapca A, et al. Clinical performance of Siemens digital breast tomosynthesis versus standard supplementary mammography for the assessment of screen-detected soft-tissue abnormalities: a multi-reader study. *Clin Radiol.* 2017;72: 95.e9-95.e15.
67. Blue Cross and Blue Shield Association, et al. Use of digital breast tomosynthesis with mammography for breast cancer screening or diagnosis. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ.* 2014;28:1–6.
68. Kang HJ, Chang JM, Lee J, Song SE, Shin SU, Kim WH, et al. Replacing single-view mediolateral oblique (MLO) digital mammography (DM) with synthesized mammography (SM) with digital breast tomosynthesis (DBT) images: comparison of the diagnostic performance and radiation dose with two-view DM with or without MLO-DBT. *Eur J Radiol.* 2016;85(11):2042–8.
69. James JR, Pavlicek W, Hanson JA, Boltz TF, Patel BK. Breast radiation dose with CESM compared with 2D FFDM and 3D tomosynthesis mammography. *Am J Roentgenol.* 2017;208:362–72.
70. Conant EF, Beaber EF, Sprague BL, Herschorn SD, Weaver DL, Onega R, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography compared to digital mammography alone: a cohort study within the PROSPR consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156:109–16.
71. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.
72. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Duran MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014;311:2499–507.

73. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology*. 2012;262:788–96.
74. Tucker L, Gilbert FJ, Astley SM, Dibden A, Seth A, Morel J, et al. Does reader performance with digital breast tomosynthesis vary according to experience with two-dimensional mammography? *Radiology*. 2017;283:371–80.



# Anexos

## Anexo 1. Clasificación BI-RADS

### **BI-RADS 0**

- Descripción: evaluación incompleta, se necesitan nuevas pruebas de imagen y/o mamografías previas. Las proyecciones no aportan información suficiente para dar una conclusión. La evaluación incompleta puede deberse a factores técnicos (posición incorrecta, movimiento), a que la lesión necesite otras proyecciones distintas a las estándares o a la falta de disponibilidad de mamografías previas para establecer la estabilidad de la lesión.
- Recomendación: “necesita evaluación adicional”, la paciente será avisada para que se le realicen proyecciones adicionales mamográficas y/o ultrasonidos o para que aporte mamografías previas. Esta categoría queda restringida a cribado.

### **BI-RADS 1**

- Descripción: evaluación negativa, no presenta anormalidades en la imagen.
- Recomendación: “seguimiento a intervalo normal”, siempre y cuando la paciente no presente una anomalía palpable.

### **BI-RADS 2**

- Descripción: evaluación con hallazgos benignos, aparecen nódulos benignos-fibroadenomas, quistes, formación vascular o calcificaciones parenquimales.
- Recomendación: “seguimiento a intervalo normal”.

### **BI-RADS 3**

- Descripción: evaluación con hallazgos probablemente benignos, la lesión —parénquima con asimetría, calcificaciones o nódulo— tiene un porcentaje de malignidad menor al 2 %. La 5<sup>a</sup> edición limita su uso a lesiones tras un estudio diagnóstico completo (no aplicable en cribado). En mamografía y ecografía se mantienen las mismas lesiones que en ediciones anteriores, con la posibilidad de incluir otras en función de la experiencia del radiólogo.

- Recomendación: “seguimiento a intervalo corto”, la mujer tendrá un seguimiento con mamografía y/o ultrasonido a los 6 meses y anualmente durante el primer y segundo año. Durante este seguimiento la lesión podrá cambiar de categoría si es claramente benigna (BI-RADS 2) o si es sospechosa o sugestiva de malignidad (BI-RADS 4 ó 5). En la 5<sup>a</sup> edición se admite la posibilidad de biopsia en determinados escenarios clínicos.

## **BI-RADS 4**

- Descripción: evaluación con sospecha de anormalidad, con las siguientes categorías:
  - 4A: baja sospecha de malignidad, >2 % a ≤10%
  - 4B: moderada sospecha de malignidad, >10 % a ≤50%
  - 4C: alta sospecha de malignidad, >50 % a <95 %. Estos hallazgos pueden ser compatibles con un carcinoma ductal *in situ* y con un carcinoma invasivo.
- Recomendación: “se debe recomendar biopsia en ausencia de contraindicación clínica”.

## **BI-RADS 5**

- Descripción: evaluación con alta sugestividad de malignidad (sospecha clínica superior al 95 %). Las lesiones tienen imágenes típicas —espículaciones, calcificaciones pleomórficas, retracción de la piel—.
- Recomendación: “se debe recomendar biopsia en ausencia de contraindicación clínica”.

## **BI-RADS 6**

- Descripción: esta categoría se refiere a la evaluación mamográfica en mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer previa a la instauración del tratamiento definitivo —exéresis quirúrgica, radioterapia, quimioterapia o mastectomía—. El resultado de dicho examen correspondiente a esta categoría sería hallazgos benignos, ya sea en la mama afectada o en la contralateral, que no requieren actuaciones posteriores.
- Recomendación: “escisión quirúrgica si clínicamente es apropiado”.

## Anexo 2. Estrategia de búsqueda

### OVID MEDLINE

1. exp Breast Neoplasms/di, mo, pa, pc, ra [Diagnosis, Mortality, Pathology, Prevention & Control, Radiography]
2. Mass Screening/
3. "Early Detection of Cancer"/
4. 2 or 3
5. 1 or 4
6. ((cancer\* or tumo?r? or neoplasm\* or carcinom\* or malig\*) and (breast or mamma)).ab,ti.
7. 5 or 6
8. tomography, x – ray computed/ or imaging, three – dimensional/
9. Radiographic Image Enhancement/
10. tomosynthes\*.ti,ab.
11. 8 or 9 or 10
12. 7 and 11
13. exp Mammography/
14. (mammography adj3 digital).ti,ab.
15. 13 or 14
16. 12 and 15
17. exp Sensitivity/ and Specificity/
18. Observer Variation/
19. (sensitivity or specifi\* or (value adj3 (predictive or positiv\* or negativ\* or false or true))).ti,ab.
20. (precision or likelihood or ROC Curve or variation observer).ti,ab.
21. 17 or 18 or 19 or 20
22. 16 and 21
23. limit 22 to (addresses or autobiography or bibliography or biography or case reports or clinical conference or comment or congresses or "corrected and republished article" or dictionary or directory or duplicate publication or editorial or historical article

or interactive tutorial or interview or lectures or legal cases or legislation or letter or news or newspaper article or portraits or video – audio media or webcasts)

24. 22 not 23
25. limit 24 to (english or french or italian or portuguese or spanish)
26. limit 25 to (clinical trial, all or comparative study or evaluation studies or meta analysis or multicenter study or "review" or systematic reviews)
27. limit 25 to in process
28. 26 or 27
29. limit 28 to yr="2013–Current"

## EMBASE

1. 'breast tumor'/exp
2. breast:ab,ti OR mamma:ab,ti OR mammary:ab,ti
3. tumo \$r \$:ab,ti OR mass:ab,ti OR neoplasm\*:ab,ti OR carcinom\*:ab,ti OR malig\*:ab,ti
4. #2 AND #3
5. #1 OR #4
6. 'computer assisted tomography'/de OR 'computer assisted tomography'/exp OR 'three dimensional imaging'/exp
7. tomography:ab,ti OR (tomograph\* NEAR/3 scan\*):ab,ti OR (cat NEAR/3 scan\*):ab,ti
8. imag\*:ab,ti AND three \$dimensional:ab,ti
9. #6 OR #7 OR #8
10. 'mammography'/exp
11. mammilloscopy:ab,ti OR mastography:ab,ti OR (mammography NEAR/3 digital):ab,ti
12. #10 OR #11
13. #9 AND #12
14. 'screening'/de OR 'cancer screening'/exp OR 'early diagnosis'/exp
15. screening:ab,ti OR diagnos\*:ab,ti OR detect\*:ab,ti
16. #14 OR #15
17. #13 AND #16

18. #5 AND #17
19. 'sensitivity and specificity'/exp OR sensitivity:ab,ti OR specifi\*:ab,ti
20. 'observer variation'/exp OR (observer NEAR/3 variation):ab,ti
21. 'receiver operating characteristic'/exp OR (roc:ab,ti AND next:ab,ti AND curve:ab,ti)
22. 'diagnostic error'/exp OR (value NEAR/3 (predictive OR positiv\* OR negativ\* OR fals\* OR true)):ab,ti
23. precision:ab,ti OR likelihood:ab,ti
24. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
25. #18 AND #24
26. #25 AND [medline]/lim
27. #25 NOT #26
28. #27 AND [2013–2017]/py

## **WEB OF SCIENC**

1. Title=(tomosynthesis) AND Title=(mammography)
2. Topic=(tomosynthesis) AND Topic=(mammography)
3. #2 OR #1
4. Topic=(sensitivity) OR Topic=(specificity) OR Topic=(roc curve)
5. #4 AND #3
6. (#5) Refined by: Publication Years=(2013–2017)
7. (#5) Refined by: Language =(English or Spanish) and Document Types=(Article OR Review)

## **OTROS SITIOS**

En el buscador de la página web de las siguientes instituciones se buscó el texto libre “tomosynthesis” o “tomosintesis” para los sitios en castellano: CRD, Euroscan, Cochrane Library, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Instituto de Salud Carlos III, OMS, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, NICE y *American Cancer Society*.



### Anexo 3. Estudios eliminados de la búsqueda realizada según causas de exclusión

Estudios no originales
1. Bolan C. Breast screening tools step it up. <i>Appl Radiol.</i> 2014;43:35–8.
2. Boyages J. Male breast cancer: The challenges. <i>Asia – Pac J Clin Oncol.</i> 2016;12:83.
3. Canfell K. Progress in cancer screening: Where are we in 2014? <i>Cancer Forum.</i> 2014;38:191–6.
4. Chevallier del Rio M. New mammography technologies and their impact on radiation dose. <i>Radiologia.</i> 2013;55 Suppl 2:25–34.
5. Conant EF. Clinical Implementation of Digital Breast Tomosynthesis. <i>Radiologic Clinics of North America.</i> 2014;52:499–+.
6. Destounis SV, Morgan R, Arieno A. Screening for Dense Breasts: Digital Breast Tomosynthesis. <i>American Journal of Roentgenology.</i> 2015;204:261–4.
7. Drukestein JS, Mooney BP, Flowers Cl, Gatenby RA. Beyond Mammography: New Frontiers in Breast Cancer Screening. <i>American Journal of Medicine.</i> 2013;126:472–9.
8. Durand MA, Philipotts LE. Can Tomosynthesis Replace 2D Mammography as a Future Breast Screening Tool? <i>Current Breast Cancer Reports.</i> 2016;8:213–20.
9. Evans A., Vinnicombe S. Overdiagnosis in breast imaging. <i>Breast.</i> 2017;31:270–3.
10. Gilbert FJ, Tucker L, Young KC. Digital breast tomosynthesis (DBT): a review of the evidence for use as a screening tool. <i>Clinical Radiology.</i> 2016;71:14–50.
11. Hipwell JH, Vavourakis V, Han L, Mertzanidou T, Elben B, Hawkes DJ. A review of biomechanically informed breast image registration. <i>Phys Med Biol.</i> 2016;61:R1–31.
12. Hooley RJ, Durand MA, Philipotts LE. Advances in Digital Breast Tomosynthesis. <i>American Journal of Roentgenology.</i> 2017;208:256–66.
13. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. <i>BREAST.</i> 2013;22:101–8.
14. Houssami N., Lång K., Bernardi D., Tagliatoco A., Zackrisson S., Skaane P. Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: A pictorial review of screen-detected cancers and false recalls attributed to tomosynthesis in prospective screening trials. <i>Breast.</i> 2016;26:119–34.
15. Ikeda D.M. Breast tomosynthesis. <i>JBR – BRT.</i> 2014;97:186–7.
16. Joe BN, Sickles EA. The Evolution of Breast Imaging: Past to Present. <i>Radiology.</i> 2014;273:S23–44.
17. Kiarashi N., Samiei E. Digital breast tomosynthesis: A concise overview. <i>Imaging Med.</i> 2013;5:467–76.
18. Kilburn – Toppin F, Barter SJ. New Horizons in Breast Imaging. <i>Clinical Oncology.</i> 2013;25:93–100.
19. Kim DH, Kim ST, Chang JM, Ro YM. Latent feature representation with depth directional long-term recurrent learning for breast masses in digital breast tomosynthesis. <i>Physics in Medicine and Biology.</i> 2017;62:1009–31.
20. Kim DH, Kim ST, Ro YM. Feature extraction from inter-view similarity of DBT projection views. En: Hadjisiiki LM, Tourassi GD, editores. <i>Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis [Internet].</i> 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: ./WOS:000357728600075
21. Kopans DB. Digital breast tomosynthesis from concept to clinical care. <i>AJR Am J Roentgenol.</i> 2014;202:299–308.
22. Kopans DB. «Off Label» Use of FDA-Approved Devices and Digital Breast Tomosynthesis. <i>American Journal of Roentgenology.</i> 2015;205:1149–51.

**Estudios no originales**

23. Kopans D.B. A new era in mammography screening. *Radiology*. 2014;271:629–31.
24. Liu B, Yang K, Yaffe M, Chen J, TH-A-18A-01: Innovation in Clinical Breast Imaging. *Medical physics*. 2014;41:532–3.
25. Madej-Czerwonka B. Contemporary diagnostic methods for breast cancer. *Curr Issues Pharma Med Sci*. 2013;26:35–9.
26. Mall S, Lewis S, Brennan P, Noakes J, Mello-Thoms C. The role of digital breast tomosynthesis in the breast assessment clinic: a review. *Journal of medical radiation sciences [Internet]*. 2017; Disponible en: ./:[MEDLINE]:28374502
27. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol*. 2014;26:811–28.
28. Mendelson EB, Berg WA. Training and Standards for Performance, Interpretation, and Structured Reporting for Supplemental Breast Cancer Screening. *American Journal of Roentgenology*. 2015;204:265–8.
29. Moseley T.W. Digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59:362–79.
30. Nguyen T, Levy G, Poncelet E, Le Thanh T, Protongeau JF, Phalippou J, et al. Overview of digital breast tomosynthesis: Clinical cases, benefits and disadvantages. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:843–59.
31. Odle TG. Breast Imaging Artifacts. *Radiologic technology*. 2015;87:65M–87M.
32. Patterson SK, Roubidoux MA. Update on new technologies in digital mammography. *International journal of women's health*. 2014;6:731–8.
33. Peppard HR, Nicholson BE, Rochman CM, Merchant JK, Mayo FC 3rd, Harvey JA. Digital Breast Tomosynthesis in the Diagnostic Setting: Indications and Clinical Applications. *Radiographics*. 2015;35:1975–90.
34. Ram S, Aminololama-Shakeri S. Imaging the Male Breast. *Curr Radiol Rep [Internet]*. 2017;5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530333/>
35. Redman A., Lowes S., Leaver A. Imaging techniques in breast cancer. *Surgery*. 2016;34:8–18.
36. Reynolds A. Breast density and digital breast tomosynthesis. *Radiologic technology*. 2013;85:63M–82M; quiz 83M–85M.
37. Roth RG, Maidment ADA, Weinstein SP, Roth SO, Conant EF. Digital Breast Tomosynthesis: Lessons Learned from Early Clinical Implementation. *Radiographics*. 2014;34:EG9–102.
38. Samei E, Li X, Chen B, Reiman R. The effect of dose heterogeneity on radiation risk in medical imaging. *Radiation Protection Dosimetry*. 2013;155:42–58.
39. Samuelson F, Abbey C. Using Relative Statistics and Approximate Disease Prevalence to Compare Screening Tests. *International Journal of Biostatistics [Internet]*. 2016;12. Disponible en: ./:[WOS:00038329700013
40. Sardanelli F, Aase HS, Alvarez M, Arzavego E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *European radiology [Internet]*. 2016; Disponible en: ./:[MEDLINE]:27807699
41. Schnable E.J., Graham L.J., Shupe M.P., Flynt F.L., Banks K.P., Kirkpatrick A.D., et al. Current approaches and Challenges in early detection of breast cancer recurrence. *J Cancer*. 2014;5:281–90.
42. Skaarne P. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis. *Breast Cancer*. 2017;24:32–41.

#### **Estudios no originales**

43. Tamkovich S.N., Voytitskiy V.E., Laktionov P.P. Modern methods in breast cancer diagnostics. *Biochem (Moscow) Suppl Ser B Biomed Chem.* 2014;8:302-13.
44. Uematsu T. The need for supplemental breast cancer screening modalities: a perspective of population-based breast cancer screening programs in Japan. *Breast Cancer.* 2017;24:26-31.
45. Vedantham S. WE-FG-207A-01: Introduction to Dedicated Breast CT-Early Studies. *Medical physics.* 2016;43:3629-30.
46. Yu W.L., Stitt J.C.M., Fung S.Y., Tang A.P.Y. Recent advances and application of breast imaging in clinical practice. *Hong Kong.* 2015;18:99-110.
47. Zahl P.-H. In Reply: The benefits and harms of breast cancer screening. *Lancet.* 2013;381:801-2.
- 48\*. Siu AL, US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164:279-96.
- 49\*. Svahn TM, Macaskill P, Houssami N. Radiologists' interpretive efficiency and variability in true- and false-positive detection when screen-reading with tomosynthesis (3D-mammography) relative to standard mammography in population screening. *BREAST.* 2015;24:687-93.
- 50\*. Technology assessment No. 9: Digital breast tomosynthesis. *Obstetrics and gynecology.* 2013;121:1415-7.
- 51\* Foerster V. Tomosynthesis (3D mammography) for breast cancer screening [Issues in emerging health technologies, Issue 135]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015

\*: estudios terciarios a texto completo.

#### **Intervención diferente al estudiado**

1. Abd El Moneim N.A., El Masry H., Sorial M.M., Hewala T.I., Embaby A., Sheweita S. A molecular case-control study on the association of Melatonin hormone and rs# 10830963 single nucleotide polymorphism in its receptor MTNR1B gene with breast cancer. *Middle East J Cancer.* 2015;6:11-20.
2. Abdel Rezek N., Essa A.E. Role of low dose state of multislice CT mammography in the evaluation of postoperative and post-radiation changes. *Egypt J Radioi Nucl Med.* 2016;47:1709-20.
3. Abdolell M., Tsuruda K., Schaller G., Caines J. Statistical evaluation of a fully automated mammographic breast density algorithm. *Comput math methods med.* 2013;2013:651091.
4. Abo-Sheisha D.M., Badawy M.E. The diagnostic value of PET/CT in recurrence and distant metastasis in breast cancer patients and impact on disease free survival. *Egypt J Radioi Nucl Med.* 2014;45:1317-24.
5. Al Mousa DS, Mello-Thoms C, Ryan EA, Lee WB, Pietrzyk MW, Reed WM, et al. Mammographic density and cancer detection: does digital imaging challenge our current understanding?. *Acad Radiol.* 2014;21:1377-85.
6. A L Mousa DS, Ryan EA, Mello-Thoms C, Brennan PC. What effect does mammographic breast density have on lesion detection in digital mammography?. *Clin Radiol.* 2014;69:333-41.
7. Alshaibani N., Hamza E., Baithun S., Meer H., Aljawder A., Salem Y. The accuracy of PET-CT scan in detecting axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Bahrain Med Bull.* 2017;39:20-3.

**Intervención diferente al estudiado**

8. Aminololama-Schakeri S., Hargreaves J.B., Boone J.M., Lindfors K.K. Dedicated Breast CT: Screening Technique of the Future. *Curr Breast Cancer Rep.* 2016;8:242-7.
9. Ariatti A., Monti G., Vietta F., Contardi S., Toss A., Rivasi F., et al. Invasive ductal breast carcinoma associated with acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADP): Causal or incidental? *J Peripheral Nerv Syst.* 2013;18:S7.
10. Arribas E. M., Whitman G.J., De Bruhl N. Screening Breast Ultrasound: Where Are We Today? *Cancer Rep.* 2016;8:221-9.
11. Avanaki AN, Espig KS, Marchessou C, Krupinski EA, Bakic PR, Kimpe TRL, et al. Integration of spatio-temporal contrast sensitivity with a multi-slice channelized Hotelling observer. En: Abbey CK, Mello-Thoms CR, editores. *Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment [Internet]*. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8673). Disponible en: ://WOS:000322986700015
12. Ayer T. Inverse optimization for assessing emerging technologies in breast cancer screening. *Annals of Operations Research.* 2015;230:57-85.
13. Azpeltia Espinosa L., Jimenez Bernal M.B., Estrada Sanchez G., De La Mora Cervantes R., Criales Cortes J.L., Lara Tamburro M.D.C. Positron emission mammography: A review of a promising diagnostic tool. *Gac Mexicana Oncologia.* 2016;15:78-85.
14. Bach AG, Abbas J., Jasababu C., Schramm D., Wienke A., Surov A. Comparison between incidental malignant and benign breast lesions detected by computed tomography: a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013;57:529-33.
15. Banik S, Rangayyan RM, Desautels JEJ. Measures of angular spread and entropy for the detection of architectural distortion in prior mammograms. *Int J comput assist radiol surg.* 2013;8:121-34.
16. Banu K.J., Ballal C.R., Pai N., Perini H. Primary Neuroendocrine Carcinoma of Breast. *Indian J Surg Oncol.* 2015;6:110-2.
17. Bath M, Hansson J. VGC ANALYZER: A SOFTWARE FOR STATISTICAL ANALYSIS OF FULLY CROSSED MULTIPLE-READER MULTIPLE-CASE VISUAL GRADING CHARACTERISTICS STUDIES. *Radiation Protection Dosimetry.* 2016;169:46-53.
18. Benveniste AP, Yang W, Benveniste MF, Mawlawi OR, Marom EM. Benign breast lesions detected by positron emission tomography-computed tomography. *Eur J Radiol.* 2014;83:919-29.
19. Bernsdorf M, Graff J. Clinical application of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34:426-33.
20. Bessière F., Girerd N., Chevallier P. False positive result of positron emission tomography in a patient with suspected defibrillator system infection. *J Cardiol Cases.* 2013;7:e129-32.
21. Bian T, Lin Q, Cui C, Li L, Qi C, Fei J, et al. Digital Breast Tomosynthesis: A New Diagnostic Method for Mass-Like Lesions in Dense Breasts. *Breast J.* 2016;22:535-40.
22. Bin Saeedan M, Mobarak M, Arafah MA, Mohammed T-LH. Breast lesions on chest computed tomography: pictorial review with mammography and ultrasound correlation. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015;44:144-54.
23. Bitencourt A.G.V., Lima E.N.P., Macedo B.R.C., Conrado J.L.F.A., Marques E.F., Chojniak R. Can positron emission mammography help to identify clinically significant breast cancer in women with suspicious calcifications on mammography? *Eur Radiol.* 2017;27:1893-900.
24. Boone J. WE-FG-207A-03: Low-Dose Cone-Beam Breast CT: Physics and Technology Development. *Medical physics.* 2016;43:3829-30.
25. Bosmans H, De Hauwere A, Lemmens K, Zanca F., Thierens H, Van Ongeval C, et al. Technical and clinical breast cancer screening performance indicators for computed radiography versus direct digital radiography. *Eur Radiol.* 2013;23:2891-8.

## Intervención diferente a la estudiada

26. Brem RF, Tabar L, Duffy SW, Inciardi MF, Guirighich JA, Hashimoto BE, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. *Radiology*. 2015;274:663–73.
27. Calliste J, Tucker AW, Gidcumb E, Kuzniak CM, Lu J, Zhou O, et al. Initial clinical evaluation of stationary digital breast tomosynthesis. En: Hoeschen C, Kontos D, editores. *Medical Imaging 2015: Physics of Medical Imaging [Internet]*. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9412). Disponible en: [://WOS:000355581700073](http://WOS:000355581700073)
28. Carvalho I.P., Sousa R., Ratão P., Brändao F.N., Carvalho M.R., et al. Breast incidentalomas detected by 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:S438–9.
29. Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ. Detection and characterization of breast lesions in a selective diagnostic population: diagnostic accuracy study for comparison between one-view digital breast tomosynthesis and two-view full-field digital mammography. *British Journal of Radiology [Internet]*. 2016;89. Disponible en: [://WOS:000376491200014](http://WOS:000376491200014)
30. Chesebro AL, Winkler NS, Birdwell RL, Giess CS. Developing Asymmetries at Mammography: A Multimodality Approach to Assessment and Management. *Radiographics*. 2016;36:322–34.
31. Cheung Y-C, Juan Y-H, Lin Y-C, Lo Y-F, Tsai H-P, Ueng S-H, et al. Dual-Energy Contrast-Enhanced Spectral Mammography: Enhancement Analysis on BI-RADS 4 Non-Mass Microcalcifications in Screened Women. *Plos One [Internet]*. 2016;11. Disponible en: [://WOS:000383255900161](http://WOS:000383255900161)
32. Cheung Y-C, Lin Y-C, Wan Y-L, Yeow K-M, Huang P-C, Lo Y-F, et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *European Radiology*. 2014;24:2394–403.
33. Cheung Y-C, Tsai H-P, Lo Y-F, Ueng S-H, Huang P-C, Chen S-C. Clinical utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for breast microcalcifications without associated mass: a preliminary analysis. *European Radiology*. 2016;26:1082–9.
34. Chiarelli AM, Edwards SA, Prummel MV, Muradali D, Majpruz V, Done SJ, et al. Digital compatibility with screen-film mammography: performance measures in concurrent cohorts within an organized breast screening program. *Radiology*. 2013;268:684–93.
35. Cho H-M, Ding H, Barber WC, Iwanczyk JS, Molloj S. Microcalcification detectability using a bench-top prototype photon-counting breast CT based on a Si strip detector. *Medical Physics*. 2015;42:4401–10.
36. Choi J-S, Han B-K, Ko EY, Ko ES, Hahn SY, Shin JH, et al. Comparison between two-dimensional synthetic mammography reconstructed from digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography for the detection of T1 breast cancer. *European Radiology*. 2016;26:2538–46.
37. Chou C-P, Lewin JM, Chiang C-L, Hung B-H, Yang T-L, Huang J-S, et al. Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis—Comparison to contrast-enhanced breast MRI. *Eur J Radiol*. 2015;84:2501–8.
38. Cole EB, Zhang Z, Marques HS, Edward Hendrick R, Yaffe MJ, Pisano ED. Impact of computer-aided detection systems on radiologist accuracy with digital mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:909–16.
39. Collin C, Prince V, Valete PJ. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? *European Journal of Radiology*. 2013;82:404–11.
40. David P. Multidisciplinary approach to a comprehensive CT screening. *J Thorac Oncol*. 2015;10:S156.
41. Destounis S, Johnston L, Highnam R, Arieno A, Morgan R, Chan A. Using Volumetric Breast Density to Quantify the Potential Masking Risk of Mammographic Density. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208:222–7.
42. Diffey J.L. A comparison of digital mammography detectors and emerging technology. *Radiography*. 2015;21:315–23.

**Intervención diferente a la estudiada**

43. Dominguez I., Herranz M., Teo S.Y., Brozos E., Rodriguez C., Chael J., et al. Improving specificity and refining diagnostic accuracy of MRI in breast cancer with dedicated breast PET (dbPET). *Cancer Res [Internet]*. 2015;75. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=171929018>
44. D'Orsi CJ, Getty DJ, Pickett RM, Sechoopoulos I, Newell MS, Gundry KR, et al. Stereoscopic Digital Mammography: Improved Specificity and Reduced Rate of Recall in a Prospective Clinical Trial. *Radiology*. 2013;266:81–8.
45. Duric N, Boyd N, Littrup P, Sak M, Myc L, Li C, et al. Breast density measurements with ultrasound tomography: a comparison with film and digital mammography. *Med Phys*. 2013;40:013501.
46. Elangovan P, Dance DR, Young KC, Wells K. Generation of 3D synthetic breast tissue. En: Kontos D, Flohr TG, Lo JY, editores. *Medical Imaging 2016: Physics of Medical Imaging [Internet]*. 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9783). Disponible en: <://WOS:000378352900007>
47. Elbakkaoui AA, Atique S, Chiang J-I. Screening Mammography Efficacy: A Comparison Between Screen–Film, Computed Radiography and Digital Mammography in Taiwan. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:914.
48. El-Zahry M.R., Rodrigues-Radischat M., Berghammer P., Sinzinger H. Clinical value of scintimammography in diagnosis, treatment monitoring and follow-up. *Anticancer Res*. 2014;34:6170.
49. Endrizzi M, Diemoz PC, Szafaniec MB, Hagen CK, Millard TP, Zapata CE, et al. Edge illumination and coded-aperture X-ray phase-contrast imaging: increased sensitivity at synchrotrons and lab-based translations into medicine, biology and materials science. En: Nishikawa RM, Whiting BR, Hoesschen C, editores. *Medical Imaging 2013: Physics of Medical Imaging [Internet]*. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8668). Disponible en: <://WOS:000322002700035>
50. Entz K, Sommer A, Heindel W, Lenzen H. Relationship between detector size and the need for extra images and their effect on radiation exposure in digital mammography screening. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2014;186:868–75.
51. Evangelista L, Cervino A.R. Nuclear imaging and early breast cancer detection. *Curr Radiopharm*. 2014;7:29–35.
52. Evans T, Burtnett B, Devenish G, Stevens G, Lewis M, Gower Thomas K. A comparison of two digital mammography systems: are there any differences? *Clin Radiol*. 2016;71:27–31.
53. Fischer T, Sack I, Thomas A. Characterization of focal breast lesions by means of elastography. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2013;185:816–23.
54. Fotin SV, Yin Y, Haldankar H, Hoffmeister JW, Periaswamy S. Workflow improvements for digital breast tomosynthesis: computerized generation of enhanced synthetic images. En: Toussaint GD, Armatto SG, editores. *Medical Imaging 2016: Computer-Aided Diagnosis [Internet]*. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9785). Disponible en: <://WOS:000389678800019>
55. Fowler AM. A molecular approach to breast imaging. *J Nucl Med*. 2014;55:177–80.
56. Fowler EEE, Lu B, Heine JJ. A comparison of calibration data from full field digital mammography units for breast density measurements. *Biomed eng online*. 2013;12:114.
57. Frisch B, Almeida P., Auffray E., Bugallo R., Ferreira C.S., Ferreira N., et al. Imaging the breast: The ClearPEM projects. *Mol Imaging Biol*. 2013;15:S1428–9.
58. García García-Esquinas M., Rodríguez Rey C., Ortega Candil A. Role of PET-CT in locally advanced breast cancer staging. *Revis Cancer*. 2015;29:101–8.
59. Georgij J, Zoehler F, Hahn HK. Model-based Position Correlation between Breast Images. En: Novak CL, Alward S, editores. *Medical Imaging 2013: Computer-Aided Diagnosis [Internet]*. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8670). Disponible en: <://WOS:000322261500064>
60. Giess CS, Chikirmane SA, Sippo DA, Birdwell RL. Breast MR Imaging for Equivocal Mammographic Findings: Help or Hindrance? *Radiographics*. 2016;36:943–+.

### Intervención diferente a la estudiada

61. Gifford HC, Liang Z, Das M. Visual–search observers for assessing tomographic x-ray image quality. *Medical Physics*. 2016;43:1563–75.
62. Gong Z, Williams MB. Comparison of breast specific gamma imaging and molecular breast tomosynthesis in breast cancer detection: Evaluation in phantoms. *Medical Physics*. 2015;42:4250–9.
63. Gopan O, Gilland D, Weisenberger A, Kross B, Welch B. Molecular Imaging of the Breast Using a Variable-Angle Slant-Hole Collimator. *Ieee Transactions on Nuclear Science*. 2014;61:1143–52.
64. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balasanian R., Blair S.L., Burstein H.J., Cyr A., et al. Breast cancer version 2.2015: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J Nat Compr Cancer Newt*. 2015;13:448–75.
65. Grueneisen J, Nagarajah J, Buchbender C, Hoffmann O, Schaarschmidt BM, Poeppl T, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography/Magnetic Resonance Tumor Staging in Patients With Primary Breast Cancer: A Comparison With Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol*. 2015;50:505–13.
66. Gu Y.-L., Pan S.-M., Ren J., Yang Z.-X., Jiang G.-Q. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2017; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5335133/>
67. Ham S.Y., Ko B., Shin S. Outcomes of incidental breast nodules, overview of imaging and histopathology. *Eur J Cancer*. 2016;57:S1–10.
68. Harvey SC, Di Carlo PA, Lee B, Obadina E, Sippo D, Mullen L. An Abbreviated Protocol for High–Risk Screening Breast MRI Saves Time and Resources. *Journal of the American College of Radiology*. 2016;13:374–80.
69. He N, Wu Y-P, Kong Y, Lv N, Huang Z-M, Li S, et al. The utility of breast cone-beam computed tomography, ultrasound, and digital mammography for detecting malignant breast tumors: A prospective study with 212 patients. *European Journal of Radiology*. 2016;85:392–403.
70. He X, Samuelson F, Gallas BD, Sahiner B, Myers K. The Equivalence of a Human Observer and an Ideal Observer in Binary Diagnostic Tasks. En: Abbey CK, Mello-Thoms CR, editores. *Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment* [Internet]. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8673). Disponible en: [://WOS:000322986700012](http://WOS:000322986700012)
71. Heijblom M, Piras D, van den Engh F.M., van der Schaaf M, Klease J.M., Steenbergen W, et al. The state of the art in breast imaging using the Twenty Photoacoustic Mammoscope: results from 31 measurements on malignancies. *Eur Radiol*. 2016;26:3874–87.
72. Henderson LM, O'Meara ES, Braithwaite D, Onega T, Breast Cancer Surveillance Consortium. Performance of digital screening mammography among older women in the United States. *Cancer*. 2015;121:1379–86.
73. Hildebrandt M.G., Gerke O, Baun C, Falch K, Hansen J.A., et al. [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in suspected recurrent breast cancer: A prospective comparative study of dual-time-point FDG-PET/CT, contrast-enhanced CT, and bone scintigraphy. *J Clin Oncol*. 2016;34:1889–97.
74. Hill ML, Mainprize JG, Carton A-K, Muller S, Ebrahimi M, Jong RA, et al. Anatomical noise in contrast–enhanced digital mammography. Part I. Single–energy imaging. *Medical Physics* [Internet]. 2013;40. Disponible en: [://WOS:000318553900035](http://WOS:000318553900035)
75. Hofvind S, Skaane P, Elmore JG, Sebuodgaard S, Hoff SR, Lee Cl. Mammographic performance in a population–based screening program: before, during, and after the transition from screen–film to full–field digital mammography. *Radiology*. 2014;272:52–62.

### Intervención diferente a la estudiada

76. Hope C, Stier A, Elangovan P, Geades N, Windridge D, Young K, et al. High Throughput Screening for Mammography using a Human-Computer Interface with Rapid Serial Visual Presentation (RSVP). En: Abbey CK, Mello-Thoms CR, editores. Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment [Internet]. 2013. (Proceedings of SPIE) vol. 8673. Disponible en: [:/WOS:000322986700003](http://WOS:000322986700003)
77. Hruska C.B., Connors A.L., Jones K.N., Weinmann A.L., Linginiemi R.K., Carter R.E., et al. Half-time Tc-99m sestamibi imaging with a direct conversion molecular breast imaging system. EJNMMI Res. [Internet]. 2014;4. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372143188>
78. Hsu C.M., Palmeri M.I., Segars W.P., Veress A.I., Dobbins J.T. III. Generation of a suite of 3D computer-generated breast phantoms from a limited set of human subject data. Medical Physics [Internet]. 2013;40. Disponible en: [:/WOS:000317945900065](http://WOS:000317945900065)
79. Hsu J.C., Naha P.C., Lau K.C., Chhouri P., Hastings R., Witschey W.R., et al. A NIR fluorescence-MRI-CT-DE mammography multimodal nanoparticle contrast agent for breast cancer detection. Mol Imaging Biol. 2016;18:S1546-7.
80. Huizing M., Najim O., Dockx Y., Huyghe I., Van Den Wyngaert T., Van Goethem M., et al. The predictive value of sentinel node biopsy (SNB) in early breast cancer after neo-adjuvant chemotherapy (NACT): A prospective study. Cancer Res [Internet]. 2017;77. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616062906>
81. Jafalian A., Mashhor S., Mahmud R., Karasli B., Saripan M.I.B., Ramli A.R.B. Foundation and methodologies in computer-aided diagnosis systems for breast cancer detection. EXCLI J. 2017;16:113–37.
82. Jena A., Taneja S., Jha A. Simultaneous PET/MRI: Impact on cancer management-A comprehensive review of cases. Indian J Radiol Imaging. 2014;24:107–16.
83. Jenefer B.M., Cyrilraj V. Multi-class abnormal breast tissue segmentation using texture features and analyzing the growth factor using power law. Biosci Biotechnol Res Asia. 2015;12:653–60.
84. Jochelson M. Contrast-Enhanced Digital Mammography. Radiologic Clinics of North America. 2014;52:609–+.
85. Jodlowska E., Czepozynski R., Czarnywojtek A., Rewers A., Jarzabek G., Kedzia W., et al. The application of positron emission tomography (PET/CT) in diagnosis of breast cancer. Part II. Diagnosis after treatment initiation, future perspectives. Wspolczesna Onkol. 2016;20:205–9.
86. Jones R., Libby B., Showalter Sl., Brenin DR., Wilson DD., Schroen A., et al. Dosimetric comparison of (192)Ir high-dose-rate brachytherapy vs. 50 kV x-rays as techniques for breast intraoperative radiation therapy: conceptual development of image-guided intraoperative brachytherapy using a multilumen balloon applicator and in-room CT imaging. Brachytherapy. 2014;13:592–7.
87. Jorgensen JS., Sicky EY., Pan X. Quantifying Admissible Undersampling for Sparsity-Exploiting Iterative Image Reconstruction in X-Ray CT. Ieee Transactions on Medical Imaging. 2013;32:460–73.
88. Juliana N., Shahar S., Ghazali A.R., Cheillah K.K., Azmani M.S. Validation of electrical impedance tomography qualitative and quantitative values, and comparison of numeric pain distress score against mammography. Ann Oncol. 2014;25:i19–20.
89. Kalender W. WE-FG-207A-04: Performance Characteristics of Photon-Counting Breast CT. Medical physics. 2016;43:3829–30.
90. Kalluri KS., Mahd M., Glick SJ. Investigation of energy weighting using an energy discriminating photon counting detector for breast CT. Medical Physics [Internet]. 2013;40. Disponible en: [:/WOS:000322735800045](http://WOS:000322735800045)
91. Kanaev S., Novikov S., Krivorotko P., Semiglazov V., Jukova L., Krzhivickly P. Breast scintigraphy with 99mTc-MIBI in clinical practice. Eur J Cancer. 2013;49:S412.
92. Karelitas A. WE-FG-207A-05: Dedicated Breast CT as a Diagnostic Imaging Tool. Physics and Clinical Feasibility. Medical physics [Internet].

## Intervención diferente a la estudiada

93. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson ANA, Sprague BL, Tice JA, Lehman CD, et al. Identifying Women With Dense Breasts at High Risk for Interval Cancer A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162:673–+.
94. Kim K, Park S, Kim G, Cho H, Je U, Park C, et al. Mammography Image Restoration Based on a Radiographic Scattering Model from a Single Projection: Experimental Study. *Journal of the Korean Physical Society*. 2017;70:640–6.
95. Kim ST, Kim DH, Ro YM. Breast mass detection using slice conspicuity in 3D reconstructed digital breast volumes. *Physics in Medicine and Biology*. 2014;59:5003–23.
96. Kim WH, Chang JM, Lee J, Chu AJ, Seo M, Gweon HM, et al. Diagnostic performance of tomosynthesis and breast ultrasonography in women with dense breasts: a prospective comparison study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;162:85–94.
97. Kim WH, Chang JM, Moon H-G, Yi A, Koo HR, Gweon HM, et al. Diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and magnetic resonance imaging added to digital mammography in women with known breast cancers. *Eur Radiol*. 2016;26:1556–64.
98. Klompenhouwer EG, Voogd AC, den Heeten GJ, Strobbe LJ, de Haan AFJ, Wauters CA, et al. Blinded double reading yields a higher programme sensitivity than non-blinded double reading at digital screening mammography: A prospective population based study in the south of The Netherlands. *European Journal of Cancer*. 2015;51:391–9.
99. Ko ES, Han B-K, Kim SM, Ko EY, Jang M, Lyou CY, et al. Comparison of new and established full-field digital mammography systems in diagnostic performance. *Korean J Radiol*. 2013;14:164–70.
100. Kojima Y, Tsugawa K. Efficacy of positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in detection of residual lesion after neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016;57:SB7–8.
101. Krammer J, Wasser K, Schnitzer A, Henzler T, Schoenberg SO, Kaiser CG. Axillary lymph node characterization in breast cancer patients using magnetic resonance mammography: a prospective comparative study with FDG PET-CT and healthy women. *Eur J Radiol*. 2013;82:2194–8.
102. Kuo H-C, Giger M-L, Reiser I, Drukker K, Boone JM, Lindfors K-K, et al. Impact of lesion segmentation metrics on computer-aided diagnosis/detection in breast computed tomography. *J Med Imaging [Internet]*. 2014;1. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606821313>
103. Lakshmanan MN, Morris RE, Greenberg JA, Samei E, Kapadia AJ. Coded aperture coherent scatter imaging for breast cancer detection: a Monte Carlo evaluation. En: Konots D, Flohr TG, Lo JY, editores. *Medical Imaging [Internet]*. 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9783). Disponible en: [/WOS:000378352900009](http://WOS:000378352900009)
104. Lakshmanan MN, Greenberg JA., Samei E., Kapadia AJ. Accuracy assessment and characterization of x-ray coded aperture coherent scatter spectral imaging for breast cancer classification. *J Med Imaging [Internet]*. 2017;4. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614869013>
105. Larimer B., Quinn T.P., Deutscher S.L. In Vivo identification and characterization of a novel targeted peptide for aggressive breast cancer detection. *Mol Imaging Biol*. 2013;15:S239.
106. Lee WK, Chung J, Chae E-S, Lee JE, Kim JH. Digital breast tomosynthesis and breast ultrasound: Additional roles in dense breasts with category 0 at conventional digital mammography. *European Journal of Radiology*. 2016;85:291–6.
107. Lenihan M.J., Brem R.F. Automated breast ultrasound: A novel approach to screening women with dense breasts. *Imaging Med*. 2013;5:139–45.
108. Li L, Roth R, Germaine P, Ren S, Lee M, Hunter K, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): A retrospective comparison in 66 breast lesions. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2017;98:113–23.

## Intervención diferente a la estudiada

109. Li F., Landis M. Application of PET to the diagnosis, staging, and treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Curr Med Imaging Rev.* 2015;11:91–8.
110. Liu H., Tan T., Van Zelst J., Mann R., Karssemeijer N., Patel B. Incorporating texture features in a computer-aided breast lesion diagnosis system for automated three-dimensional breast ultrasound. *J Med Imaging [Internet].* 2015;1. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606821212>
111. Lobbes M., Smidt M., Keymeulen K., Girometti R., Zuliani C., Beets-Tan R., et al. Malignant lesions on mammography: accuracy of two different computer-aided detection systems. *Clin Imaging.* 2013;37:283–8.
112. Lobbes M.B., Lalji U., Houwers J., Nijsen EC., Nelemans PJ., van Rozendaal L., et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *European Radiology.* 2014;24:1668–76.
113. Mackenzie A., Warren LM., Wallis MG., Cooke J., Given-Wilson RM., Dance DR., et al. Breast cancer detection rates using four different types of mammography detectors. *Eur Radiol.* 2016;26:874–83.
114. Magometshirgg H.F., Heilbich T., Mayerhofer M., Brader P., Karanikas G., Trattnig S., et al. Dedicated breast PET-CT for the assessment of breast tumors: An alternative for patients unsuitable for CE-MRI? *Ann Oncol.* 2013;24:iii13.
115. Makeev A., Ikejimba L., Lo JY., Glick SJ. Investigation of Optimal Parameters for Penalized Maximum-Likelihood Reconstruction Applied to Iodinated Contrast-Enhanced Breast CT. En: Kontos D., Flohr TG., Lo JY., editores. *Medical Imaging 2016: Physics of Medical Imaging [Internet].* 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9783). Disponible en: [://WOS:000378352900074](http://WOS:000378352900074)
116. Mariscotti G., Belli P., Bernardi D., Brancato B., Calabrese M., Carbonaro LA., et al. Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM. *Radiologia Medica.* 2016;121:834–7.
117. McLaughlin CT., Neal CH., Helvie MA. Is the upgrade rate of atypical ductal hyperplasia diagnosed by core needle biopsy of calcifications different for digital and film-screen mammography? *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:917–22.
118. Mohamed H., Mabrouk MS., Sharawy A. Computer aided detection system for micro calcifications in digital mammograms. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;116:226–35.
119. Moon E.-H., Lim S.T., Han Y.-H., Jeong Y.-J., Kang Y.-H., Jeong H.-J., et al. The usefulness of F-18 FDG PET/CTmammography for preoperative staging of breast cancer: Comparison with conventional PET/CT and MR-mammography. *Radiol Oncol.* 2013;47:390–7.
120. Morris E. New BI-RADS classification. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015;59:3–6.
121. Moy L., Heller S.L., Bailey L., D'Orsi C., DiFlorio R.M., Green E.D., et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:S203–24.
122. Mueller-Schimpffle MP., Brandenbusch VC., Degenhardt F., Duda V., Madjar H., Mundinger A., et al. The Problem of Mammographic Breast Density—The Position of the DEGUM Working Group on Breast Ultrasound. *Ultraschall in Der Medizin.* 2016;37:170–5.
123. Naha P.C., Upuluri L., Lau K., Mian S., Cheheltani R., Chhour P., et al. Gold silver alloy nanoparticles (GSAN): A contrast agent for both dual energy x-ray mammography and computed tomography. *Mol Imaging Biol.* 2016;18:S1138–9.
124. Nelson HD., Pappas M., Cantor A., Griffin J., Daeges M., Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016;164:256–67.
125. Nesterets YI., Gureyev TE., Mayo SC., Stevenson AW., Thompson D., Brown JMC., et al. A feasibility study of X-ray phase-contrast mammographic tomography at the Imaging and Medical beamline of the Australian Synchrotron. *Journal of Synchrotron Radiation.* 2015;22:1509–23.

### Intervención diferente a la estudiada

126. O'Connell A. WE-FG-207A-02: Why We Need Breast CT?—Clinical Perspective. Medical physics. 2016;43:3829–30.
127. O'Connell AM, Karellaas A, Vedantham S. The Potential Role of Dedicated 3D Breast CT as a Diagnostic Tool: Review and Early Clinical Examples. Breast Journal. 2014;20:592–605.
128. O'Connell A.M., Irshad A., Nguyen M.S. Breast ultrasonography. Ultrasound Clin. 2013;8:109–16.
129. O'Connor JM, Das M, Dider CS, Mard M, Glick SJ. Generation of voxelized breast phantoms from surgical mastectomy specimens. Medical Physics [Internet]. 2013;40. Disponible en: [://WOS:000317945900045](https://WOS:000317945900045)
130. Osteras BH, Martinsen ACT, Branda SHB, Chaudry KN, Eben E, Haakenaasen U, et al. BI-RADS Density Classification From Areometric and Volumetric Automatic Breast Density Measurements. Academic Radiology. 2016;23:468–78.
131. Paciè S., Brun F., Dullin C., Nesterov Y.I., Dreossi D., Mohammadi S., et al. Clinical application of low-dose phase contrast breast CT: Methods for the optimization of the reconstruction workflow. Biomed Opt Express. 2015;6:3099–112.
132. Perez-Lliva M., Herráiz J.L., Medina-Valdés L., Camacho J., Fritsch C., Ibáñez P., et al. Ultrasound Computed tomography for early breast cancer detection. Radiother Oncol. 2015;115:S65.
133. Perez-Ponce H., Daul C., Wolf D., Noel A. Validation of a digital mammographic unit model for an objective and highly automated clinical image quality assessment. Med Eng Phys. 2013;35:1089–1089.
134. Pizzichemi M., Bugalho R., Cao L., Cucciati G., Di Vara N., Farina F., et al. ClearPEM-Sonic: A multimodal PET–ultrasound mammography system. Radiother Oncol. 2014;110:S76–7.
135. Polemi AM, Niestroy J, Stolin A, Jaliparthi G, Woicik R, Majewski S, et al. Design and characterization of a low profile NaI(Tl) gamma camera for dedicated molecular breast tomosynthesis. En: Grim GP, Barber HB, Furenlid LR, editores. Radiation Detectors: Systems and Applications XVII [Internet]. 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9969). Disponible en: [://WOS:000389379500021](https://WOS:000389379500021)
136. Preece A.W., Craddock I., Shere M., Jones L., Winton H.L. MARIA M4: Clinical evaluation of a prototype ultrawideband radar scanner for breast cancer detection. J Med Imaging [Internet]. 2016;3. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611364893>
137. Prorok PC, Kramer BS, Miller AB. Study designs for determining and comparing sensitivities of disease screening tests. Journal of Medical Screening. 2015;22:213–20.
138. Prummel MV, Muradali D, Shumak R, Majpruz V, Brown P, Jiang H, et al. Digital Compared with Screen–Film Mammography: Measures of Diagnostic Accuracy among Women Screened in the Ontario Breast Screening Program. Radiology. 2016;278:365–73.
139. Qi J, Ye Z. CTLM as an adjunct to mammography in the diagnosis of patients with dense breast. Clin Imaging. 2013;37:289–94.
140. Rashidrasab A, Elangovan P, Yip M, Diaz O, Dance DR, Young KC, et al. Simulation and assessment of realistic breast lesions using fractal growth models. Physics in Medicine and Biology. 2013;58:5613–27.
141. Rhodes DJ, Huska CB, Connors AL, Tortorelli CL, Maxwell RW, Jones KN, et al. Molecular Breast Imaging at Reduced Radiation Dose for Supplemental Screening in Mammographically Dense Breasts. American Journal of Roentgenology. 2015;204:241–51.
142. Rosier AC, Wenkel E, Althoff F, Kalender W. The influence of patient positioning in breast CT on breast tissue coverage and patient comfort. ROFO Fortschir Geb Rontgenstr Nuklearmed. 2015;187:115–22.

## Intervención diferente a la estudiada

143. Rulic G, Djaniatliev A, Kriza C, Meier F, Leib I, Kalernder WA, et al. Screening for breast cancer with Breast-CT in a ProHTA simulation. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2015;4:553–67.
144. Sacchettito D, Morra L, Agliozzo S, Bernardi D, Bjorklund T, Brancato B, et al. Mammographic density: Comparison of visual assessment with fully automatic calculation on a multivendor dataset. *European Radiology*. 2016;26:175–83.
145. Şahin N., Çanakkaleliolu L., Solak A., Genç B., Sırvıkoz O.N., Güç S. Atypical cavernous hemangioma of the breast associated with multiple soft tissue phleboliths. *J Breast Health*. 2014;10:65–8.
146. Salazar AJ, Romero J, Bernal O, Moreno A, Velasco S, Diaz X. Evaluation of low-cost telemammography screening configurations: a comparison with film-screen readings in vulnerable areas. *J Digital Imaging*. 2014;27:679–86.
147. Salvagnini E, Bosmans H, Van Ongeval C, Van Steen A, Michelsen K, Cockmartin L, et al. Impact of compressed breast thickness and dose on lesion detectability in digital mammography: FROC study with simulated lesions in real mammograms. *Medical Physics*. 2016;43:5104–16.
148. Samala RK, Chan H-P, Hadjiski L, Helvie MA, Wei J, Cha K. Mass detection in digital breast tomosynthesis: Deep convolutional neural network with transfer learning from mammography. *Medical Physics*. 2016;43:654–66.
149. Samala RK, Chan H-P, Lu Y, Hadjiski L, Wei J, Helvie M. Digital breast tomosynthesis: Application of 2D digital mammography CAD to detection of microcalcification clusters on planar projection image. En: Hadjiski LM, Tourassi GD, editores. *Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis* [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: ://WOS:000357728600042
150. Samala RK, Wei J, Chan H-P, Hadjiski L, Cha K, Helvie MA. First and second-order features for detection of masses in digital breast tomosynthesis. En: Tourassi GD, Armati SG, editores. *Medical Imaging 2016: Computer-Aided Diagnosis* [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9785). Disponible en: ://WOS:000389678800073
151. Sardanelli F., Carbonaro L.A., Montemezzi S., Caveldon C., Trimboli R.M. Clinical breast MR Using MRS or DWI: Who is the winner. *Front Oncol* [Internet]. 2016;6. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613336474>
152. Sari A.A., Mobinizadeh M., Azadbakti M. A systematic review of the effects of diffuse optical imaging in breast diseases. *Iran J Cancer Prev*. 2013;6:44–51.
153. Sartor H, Lang K, Rosso A, Borgquist S, Zackrisson S, Timberg P. Measuring mammographic density: comparing a fully automated volumetric assessment versus European radiologists' qualitative classification. *Eur Radiol*. 2016;26:4354–60.
154. Schermers B., Van Der Hage J.A., Van Duljinoven F.H., Loo C.E., Warnars H.A.O., Ten Haken B., et al. Magnetic marker localization for non-palpable breast cancer: Initial experience. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:S81
155. Sella T, Sklair-Levy M, Cohen M, Rozin M, Shapiro-Feinberg M, Allweil TM, et al. A novel functional infrared imaging system coupled with multiparametric computerised analysis for risk assessment of breast cancer. *European Radiology*. 2013;23:1191–8.
156. Selvamani I, Arasu GT. Computer Aided System for Detection and Classification of Breast Cancer. *Current Medical Imaging Reviews*. 2015;11:77–84.
157. Shin C.H., Kim J.I., Lee J.Y. The role of radiologic evaluation for detection of axillary lymph node metastasis in early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016;57:S143–4.
158. Shin K.M., Kim H.J., Jung S.J., Lim H.S., Lee S.W., Cho S.H., et al. Incidental breast lesions identified by 18F-FDG PET/CT: Which clinical variables differentiate between benign and malignant breast lesions? *J Breast Cancer*. 2015;18:73–9.

## Intervención diferente a la estudiada

159. Si L, Zhai R, Liu X, Yang K, Wang L, Jiang T. MRI in the differential diagnosis of primary architectural distortion detected by mammography. Diagnostic and Interventional Radiology. 2016;22:141–50.
160. Singh B., Sharma S., Verma H., Chutani K., Mishra A., Kumar P., et al. Diagnostic efficacy of a single vial kit preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-bis-methionine (MDM) for the detection of primary lesions in breast cancer and gliomas: A clinical evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:S127.
161. Smith IE, Schilavon G. Follow-up tests to detect recurrent disease: patient's reassurance or medical need?. BREAST. 2013;22 Suppl 2:S156–60.
162. Song S.E., Seo B.K., Cho K.R., Woo O.H., Son G.S., Kim C., et al. Computer-aided detection (CAD) system for breast MRI in assessment of local tumor extent, nodal status, and multifocality of invasive breast cancers: Preliminary study. Cancer Imaging [Internet]. 2015;15. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=search&id=L605932671>
163. Spanu A, Chessa F., Gelò I., Mele L., Sanna S., Sarroba G., et al. The role of breast scintigraphy with breast-specific  $\square$ -camera (BSGC) and SPECT/CT in the preoperative identification of residual breast tumor and axillary lymph node metastases following neoadjuvant therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:S463.
164. Spanu A, Chessa F., Sanna D., Gelò I., Mele L., Sanna S., et al. Preoperative identification of residual breast tumor following neoadjuvant therapy: A breast-specific  $\square$ -camera (BSGC) planar scintigraphy and SPECT/CT comparative study. Clin Transl Imaging. 2013;1:S5–6.
165. Suleiman WI, McEntee MF, Lewis SJ, Rawashdeh MA, Georgian-Smith D, Heard R, et al. In the digital era, architectural distortion remains a challenging radiological task. Clinical Radiology. 2016;71:E35–40.
166. Szcz $\square$ sný T, Kanarkiewicz M., Kowalewski J. Cost-effectiveness of CT screening in the early detection of lung cancer. J Thorac Oncol. 2017;12:S57–9.
167. Taywade S., Kumar R., Behera A., Damle N., Tripathi M., Gogia A., et al. Role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the management of patients with primary breast lymphoma. J Nucl Med [Internet]. 2016;57. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=search&id=L72336214>
168. Timmermans L, De Hauwere A, Bacher K, Bosmans H, Lemmens K, Bleyen L, et al. Impact of the digitalisation of mammography on performance parameters and breast dose in the Flemish Breast Cancer Screening Programme. Eur Radiol. 2014;24:1808–19.
169. Tsai C-J, Chen R-C, Peng H-L, Hsu W-L, Lee JJS. Improved microcalcification visualization using dual-energy digital mammography. Acta Radiologica. 2013;54:614–21.
170. UJurluer G., Kibar M., Yavuz S., Kuzucu A., Serin M. False positive  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in mediastinal lymph nodes detected with positron emission tomography in breast cancer: A case report. Case Rep Med [Internet]. 2013;2013. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=search&id=L268605824>
171. Vachon C.M., Ghosh K., Brandt K.R. Mammographic density: Potential as a risk factor and surrogate marker in the clinical setting. Curr Breast Cancer Rep. 2013;5:183–98.
172. van Schie G, Wallis MG, Leifland K, Danielsson M, Karssemeijer N. Mass detection in reconstructed digital breast tomosynthesis volumes with a computer-aided detection system trained on 2D mammograms. Medical Physics [Internet]. 2013;40. Disponible en: [://WOS:000317945900032](http://WOS:000317945900032)
173. Vinnicombe S.J. Locoregional effects of breast cancer treatment. Cancer Imaging [Internet]. 2016;16. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=search&id=L615258379>
174. Wahab M.A.K.A., Abdei Kareem H. Evaluation of the role of dynamic 64-MDCT in the characterization and work up of breast cancer. Egypt J Radiol Nucl Med. 2015;46:535–44.
175. Wang LV, Gao L. Photoacoustic microscopy and computed tomography: from bench to bedside. Annu Rev Biomed Eng. 2014;16:155–85.
176. Wang Y, Aghaei F, Zarafshani A, Qiu Y, Qian W, Zheng B. Computer-aided classification of mammographic masses using visually sensitive image features. Journal of X-Ray Science and Technology. 2017;25:171–86.

## Intervención diferente a la estudiada

177. Watanabe G., Itoh M., Kyokutou D., Watanabe M., Ishida T., Suzuki A., et al. High-resolution specimen-position emission mammography (s-PEM) indicates the spread of cancer in breast-conserving surgery. *Cancer Res.* [Internet]. 2015;75. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L719288963>
178. Xie Z, Lee W.-M, Hooi FM, Fowlkes JB, Pinsky RW, Mueller D, et al. Combined photoacoustic and ultrasound imaging of human breast *in vivo* in the mammographic geometry. En: Oraevsky AA, Wang LY, editores. *Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing 2013* [Internet]. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8581). Disponible en: [://WICOS:000322832800077](http://WICOS:000322832800077)
179. Yang H.-Y., Cheng W., Wen X., Zhang L., Sun Y.-X. Imaging and histopathologic features of primary breast lymphoma. *Chin J Intervent Imaging Ther.* 2014;11:36-40.
180. Yang X., Cao Y., Chen C., Liu L., Wang C., Liu S. Primary neuroendocrine breast carcinomas: A retrospective analysis and review of literature. *Oncotargets Ther.* 2017;10:397-407.
181. Youk J.H., Jung I., Yoon J.H., Kim S.H., Kim Y.M., Lee E.H., et al. Comparison of Inter-Observer Variability and Diagnostic Performance of the Fifth Edition of BI-RADS for Breast Ultrasound of Static versus Video Images. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42:2083-8.
182. Zhang K, Paudyal B., Mehta N., Wang Y., Wampole M., Wickstrom E., et al. PET imaging of KRAS2 activated lung cancer in transgenic mice using VPAC1 receptor specific Cu-64-TPB805. *J Mol Neurosci.* 2013;51:S196-7.
183. Zhao B, Zhang X, Cai W, Conover D, Ning R. Cone beam breast CT with multiplanar and three dimensional visualization in differentiating breast masses compared with mammography. *Eur J Radiol.* 2015;84:48-53.
184. New imaging technique for breast carcinoma; Cetrahpsa experience. Preliminary report. *Eur Surg Acta Chir Austriaca.* 2015;47:S230.
- 185\*. Gennaro G, Hendrick RE, Toledano A, Paquette JR, Bezzon E, Chersevani R, et al. Combination of one-view digital breast tomosynthesis with one-view digital mammography versus standard two-view digital mammography: per lesion analysis. *Eur Radiol.* 2013;23:2087-94.
- 186\*. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology.* 2015;274:337-42.
- 187\*. Mercier J, Kwiatkowski F, Abrial C, Boussion V, Dieu-de Fraissinette V, Marroufi W, et al. The role of tomosynthesis in breast cancer staging in 75 patients. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96:27-35.
- 188\*. Tribault F, Dromain C, Breucq C, Balleyguier CS, Malhaire C, Steyaert L, et al. Digital breast tomosynthesis versus mammography and breast ultrasound: a multireader performance study. *Eur Radiol.* 2013;23:2441-9.
- 189\*. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology.* 2013;286:89-95.
- 190\*. Gennaro G, Hendrick RE, Ruppel P, Chersevani R, di Maggio C, La Grassa M, et al. Performance comparison of single-view digital breast tomosynthesis plus single-view digital mammography with two-view digital mammography. *European Radiology.* 2013;23:664-72.

\*: estudios leídos a texto completo.

**Población diferente a la estudiada**

1. Acciavatti RJ, Ray S, Keller BM, Maidment ADA, Conant EF. A Comparative Analysis of 2D and 3D CAD for Calcifications in Digital Breast Tomosynthesis. En: Hadjiiski LM, Touassi GD, editores. Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: [://WOS:000357728600022](https://WOS:000357728600022)
2. Akrami M., Mohammadipour M., Mokhtari M., Dayani M. Exsanguinating hemorrhage during open biopsy in a primary breast angiosarcoma: A case report. *Iran J Med Sci.* 2016;41:154–6.
3. Alberio-González R., Gimeno-Beltrán J., Vázquez - de las Heras I., Martínez-Orfila J., Seoane-Urgorri A., Naranjo - Hans D., et al. Lobular breast carcinoma with colonic metastases: A synchronous diagnosis in a 4-day period. *Hurn Pathol Case Rep.* 2017;7:27–30.
4. Anderson S.R., Scarborough C.S. Axillary node metastatic carcinoma without definitive primary: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;25:196–8.
5. Baptista M, Di Maria S, Oliveira N, Matela N, Janeiro L, Almeida P, et al. Image quality and dose assessment in digital breast tomosynthesis: A Monte Carlo study. *Radiation Physics and Chemistry.* 2014;104:158–62.
6. Bath M, Soderman C, Svälvkvist A. RETROSPECTIVE ESTIMATION OF PATIENT DOSE–AREA PRODUCT IN THORACIC SPINE TOMOSYNTHESIS PERFORMED USING VOLUME RAD. Radiation Protection Dosimetry. 2016;169:281–5.
7. Bouwman RW, Diaz O, van Engen RE, Young KC, den Heeten GJ, Broeders M.M, et al. Phantoms for quality control procedures in digital breast tomosynthesis: dose assessment. *Physics in Medicine and Biology.* 2013;58:4423–38.
8. Chae S-H, Jeong J-W, Lee S, Chae EY, Kim HH, Choi Y-W. Detection method of visible and invisible nipples on digital breast tomosynthesis. En: Ourselin S, Styner MA, editores. Medical Imaging 2015: Image Processing [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9413). Disponible en: [://WOS:000356538000092](https://WOS:000356538000092)
9. Chan H-P, Goodlett MM, Helvie MA, Zelakiewicz S, Schmitz A, Noroozian M, et al. Digital Breast Tomosynthesis: Observer Performance of Clustered Microcalibration Detection on Breast Phantom Images Acquired with an Experimental System Using Variable Scan Angles, Angular Increments, and Number of Projection Views. *Radiology.* 2014;273:675–85.
10. Cockman L, Marshall NW, Van Ongeval C, Aerts G, Stalmans D, Zanca F, et al. Comparison of digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography using a hybrid performance test. *Physics in Medicine and Biology.* 2015;60:3939–58.
11. Consol N., Guo X., Coker C., Lopez-Pintado S., Hibshoosh H., Zhao B., et al. Monitoring metastasis and cachexia in a patient with breast cancer: A case study. *Clin Med Insights Oncol.* 2016;10:83–94.
12. Durand MA, Wang S, Hooley RJ, Raghu M, Philpotts LE. Tomosynthesis-detected Architectural Distortion: Management Algorithm with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2016;36:311–21.
13. Elangovan P, Mackenzie A, Dance DR, Young KC, Cooke V, Wilkinson L, et al. Design and validation of realistic breast models for use in multiple alternative forced choice virtual clinical trials. *Physics in Medicine and Biology.* 2017;62:2778–94.
14. Fotin SV, Yin Y, Haldankar H, Hoffmeyer JW, Periaswamy S. Detection of soft tissue densities from digital breast tomosynthesis: comparison of conventional and deep learning approaches. En: Touassi GD, Armati SG, editores. *Medical Imaging 2016: Computer-Aided Diagnosis [Internet].* 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9785). Disponible en: [://WOS:0003896778800031](https://WOS:0003896778800031)
15. Freer PE, Niell B, Rafferty EA. Preoperative Tomosynthesis-guided Needle Localization of Mammographically and Sonographically Occult Breast Lesions. *Radiology.* 2015;275:377–83.

**Población diferente a la estudiada**

16. Gezheng W, Markey MK. Computational assessment of stereoscopic viewing a sequence of stereo pairs of breast tomosynthesis projection images. Conference proceedings . . Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2014;2014:6048–51.
17. Ha AS, Lee AY, Hippé DS, Chou S-HS, Chew FS. Digital Tomosynthesis to Evaluate Fracture Healing: Prospective Comparison With Radiography and CT. American Journal of Roentgenology. 2015;205:136–41.
18. Hakim CM, Anello MI, Cohen CS, Ganott MA, Lu AH, Perrin RL, et al. Impact of and Interaction between the Availability of Prior Examinations and DBT on the Interpretation of Negative and Benign Mammograms. Academic Radiology. 2014;21:445–9.
19. Hakim CM, Bandos AJ, Ganott MA, Catullo VJ, Chough DM, Kelly AE, et al. Changes in frequency of recall recommendations of examinations depicting cancer with the availability of either priors or digital breast tomosynthesis. En: Abbey CK, Kupinski MA, editores. Medical Imaging 2016: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment [Internet]. 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9787). Disponible en: [://WOS:000378534200044](http://WOS:000378534200044)
20. Harkness FF, Lim YY, Wilson MW, Haq R, Zhou J, Tate C, et al. Initial experience with computer aided detection for microcalcification in digital breast tomosynthesis. En: Hadjiski LM, Tournassi GD, editores. Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: [://WOS:000357728600020](http://WOS:000357728600020)
21. Hasan R, Gavrononis SC, Shin M-CF. Utilizing digital breast tomosynthesis to improve accuracy of preoperative needle localization for surgical excisional biopsy. Delaware medical journal. 2015;87:117–20.
22. Hauser N, Wang Z, Kubik-Huch RA, Trippel M, Singer G, Hohl MK, et al. A study on mastectomy samples to evaluate breast imaging quality and potential clinical relevance of differential phase contrast mammography. Invest Radiol. 2014;49:131–7.
23. Hebbar A.K., Shashidhar K., SKM., Kumar V., Arjunan R. Breast as an Unusual Site of Metastasis– Series of 3 Cases and Review of Literature. Indian J Surg Oncol. 2014;5:189–93.
24. Helal MH, Mansour SM, Zagloli M, Salaleldin LA, Nada OM, Hagdag MA. Staging of breast cancer and the advanced applications of digital mammogram: what the physician needs to know? British Journal of Radiology [Internet]. 2017;90. Disponible en: [://WOS:000396597200023](http://WOS:000396597200023)
25. Jales R.M., Pereira P.N., Stelini R.F., Moro L. Systemic granulomatous diseases associated with multiple palpable masses that may involve the breast: Case presentation and an approach to the differential diagnosis. Case Rep Med [Internet]. 2014;2014. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600521821>
26. Jeong J-W, Chae S-H, Chae EY, Kim HH, Choi Y-W, Lee S. Three-Dimensional Computer-Aided Detection of Microcalcification Clusters in Digital Breast Tomosynthesis. BioMed research international. 2016;2016:8651573–8651573.
27. Jeong J-W, Chae S-H, Lee S, Chae EY, Kim HH, Choi YW. Simplified false-positive reduction in computer-aided detection scheme of clustered microcalcifications in digital breast tomosynthesis. En: Hadjiski LM, Tournassi GD, editores. Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: [://WOS:000357728600076](http://WOS:000357728600076)
28. Jung N.Y., Kim S.H., Seo Y.Y., Oh J.K., Choi H.S., et al. Effectiveness of breast MRI and 18F-FDG PET/CT for the preoperative staging of invasive lobular carcinoma versus ductal carcinoma. J Breast Cancer. 2015;18:63–72.
29. Kakuta Y., Kato T., Yamamoto K., Masayoshi O., Nonomura N. Cancer screening can improve overall and cancer-specific survival in kidney transplant recipients. Eur Urol Suppl. 2014;13:e919–e919b.

**Población diferente a la estudiada**

30. Kakuta Y., Okumi M., Kato T., Yamamoto K., Abe T., Imamura R., et al. Utility of cancer screening after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;98:240.
31. Keil S., Barabasch A., Dirichs T., Bruners P., Hansen NL., Bieling HB., et al. Target lesion selection: an important factor causing variability of response classification in the Response Evaluation Criteria for Solid Tumors 1.1. *Invest Radiol*. 2014;49:509–17.
32. Kerridge W.D., Kryvenko O.N., Thompson A., Shah B.A. Fat necrosis of the breast: A pictorial review of the mammographic, ultrasound, CT, and MRI findings with histopathologic correlation. *Radiol Res Pract* [Internet]. 2015;2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/results/2/subPubmed/?view=record&from=search&tool=pubmed&id=L603546721>
33. Kiarashi N., Noite LW., Lo JY., Segars WP., Ghate SV., Samei E. The impact of breast tomosynthesis on lesion detection in breast tomosynthesis. En: Hoischen C., Kontos D., editores. *Medical Imaging 2015: Physics of Medical Imaging* [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9412). Disponible en: [./WOS:00035558700074](http://WOS:00035558700074)
34. Kim ST., Kim DH., Ro YM. Detection of masses in digital breast tomosynthesis using complementary information of simulated projection. *Medical Physics*. 2015;42:7043–58.
35. Kim Y., Park H.-S., Park S., Kim H.-J., Choi J.-G., Choi Y.-W., et al. Digital breast tomosynthesis and digital mammography: A comparison of figures of merit for various average glandular doses. *Journal of the Korean Physical Society*. 2013;62:1346–53.
36. Kim Y.S., Park HS., Park SJ., Choi S., Lee H., Lee D., et al. Characterizing X-ray detectors for prototype digital breast tomosynthesis systems. *Journal of Instrumentation* [Internet]. 2016;11. Disponible en: [./WOS:000375746200084](http://WOS:000375746200084)
37. Kim H.-W., Kim H., Park S., Won T.W. Comparison of various diagnostic modalities in axillary lymph node metastasis of breast cancer. *Mol Imaging Biol*. 2016;18:S679.
38. Kim J.I., Kwak B.S. The role of radiologic evaluation for detection of axillary lymph node metastasis. *Breast*. 2015;24:S77.
39. Kitajima K., Fukushima K., Miyoshi Y., Katsuura T., Igarashi Y., Kawamura Y., et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for axillary lymph node staging in patients with breast cancer. *Jpn J Radiat*. 2016;34:220–8.
40. Lam DL., Houssami N., Lee JM. Imaging Surveillance After Primary Breast Cancer Treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208:676–86.
41. Lino J., Alves M., Silva A., Soares Z., Camacho T., Gomes R., et al. Patient with multiple primary neoplasms. *Eur J Intern Med*. 2013;24:e149–50.
42. Lippmann Q.K., Slezak J.M., Ioo R.K., Koski M.E., Ng C.K., Menefee S.A. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria and the risk of urinary tract malignancy in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2015;21:S1.
43. Liu Y., Wang Y., Huang C., Zeng D. Estimating personalized diagnostic rules depending on individualized characteristics. *Stat Med*. 2017;36:1099–117.
44. Mariscotti G., Durando M., Houssami N., Zuliani C., Martinich L., Londero V., et al. Digital breast tomosynthesis as an adjunct to digital mammography for detecting and characterising invasive lobular cancers: a multi-reader study. *Clinical Radiology*. 2016;71:889–95.
45. Mariscotti G., Houssami N., Durando M., Bergamasco L., Campanino PP., Ruggieri C., et al. Accuracy of Mammography, Digital Breast Tomosynthesis, Ultrasound and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Anticancer Research*. 2014;34:1219–25.
46. Martini K., Becker AS., Guggenberger R., Andreisek G., Frauenfelder T. Value of tomosynthesis for lesion evaluation of small joints in osteoarthritic hands using the OARSI score. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24:1167–71.
47. Meddeb S., Rhim M.S., Kouira M., Mestiri S., Bibi M., Yacoubi M.T. Ewing's sarcoma: An uncommon breast tumor. *Clin Pract*. 2014;4:47–9.
48. Michelsen K., Zanca F., Marshall N., Bosmans H., Nyfius J. Two complementary model observers to evaluate reconstructions of simulated micro-califications in digital breast tomosynthesis. En: Abbey CK., Mello-Thoms CR., editores. *Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment* [Internet]. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8673). Disponible en: [./WOS:000322986700014](http://WOS:000322986700014)
49. Monib S., Ann B., Lee J.T.C., Raymond S.P. Myoid hamartoma of the breast: Case report. *Eur Surg Acta Chir Austriaca*. 2013;45:37–9.

### Población diferente a la estudiada

50. Moy L., Bailey L., D'Orsi C., Green E.D., Holbrook A.I., Lee S.-J., et al. ACR Appropriateness Criteria® Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women. *J Am Coll Radiol.* 2017;14: S282–92.
51. Moy L., Newell M.S., Mahoney M.S., Bailey L., Barke L.D., Carkaci S., et al. ACR Appropriateness Criteria Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women. *J Am Coll Radiol.* 2016;13:543–52.
52. Mun HS, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Ruppel PL, Oh HY, et al. Assessment of extent of breast cancer: comparison between digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. *Clin Radiol.* 2013;68:1254–9.
53. Novikov S.N., Kanaev S., Krivorotko P., Trufanova E., Krzhivitskiy P., Jukova L. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node negative and node positive breast cancer: Prospective single centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43: S350–1.
54. Partyka L., Lourenco AP., Mainiero MB. Detection of Mammographically Occult Architectural Distortion on Digital Breast Tomosynthesis Screening: Initial Clinical Experience. *American Journal of Roentgenology.* 2014;203:216–22.
55. Petersson H., Warren LM., Tingberg A., Dustler M., Timberg P. VALIDATION OF A SIMULATION PROCEDURE FOR GENERATING BREAST TOMOSYNTHESIS PROJECTION IMAGES. *Radiation Protection Dosimetry.* 2016;169:386–91.
56. Ramaema D.P., Buccimazza I., Hift R.J. Prevalence of breast tuberculosis: Retrospective analysis of 65 patients attending a tertiary hospital in Durban, South Africa. *S Afr Med J.* 2015;105:866–9.
57. Roganovic D., Djilas D., Vujnovic S., Pavic D., Stojanov D. Breast MRI, digital mammography and breast tomosynthesis: comparison of three methods for early detection of breast cancer. *Bosn J basic med sci.* 2015;15:64–8.
58. Rößler A.-C., Kalender W., Kolditz D., Steilding C., Ruth V., Preuss C., et al. Performance of Photon-Counting Breast Computed Tomography, Digital Mammography, and Digital Breast Tomosynthesis in Evaluating Breast Specimens. *Acad Radiol.* 2017;24:184–90.
59. Samala RK, Chan H-P, Hadjiliiski LM, Helvie MA. Analysis of computer-aided detection techniques and signal characteristics for clustered microcalcifications on digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Physics in Medicine and Biology.* 2016;61:7092–112.
60. Samala RK, Chan H-P, Lu Y, Hadjiliiski L, Wei J, Helvie M. Comparison of computer-aided detection of clustered microcalcifications in digital mammography and digital breast tomosynthesis. En: Hadjiliiski LM, Tourassi GD, editores. *Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis [Internet].* 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: [://WOS:00035728600019](http://WOS:00035728600019)
61. Samala RK, Chan H-P, Lu Y, Hadjiliiski L, Wei J, Satherer B., et al. Detection of microcalcifications in breast tomosynthesis reconstructed with multiscale bilateral filtering regularization. En: Novak CL, Aylward S., editores. *Medical Imaging 2013: Computer-Aided Diagnosis [Internet].* 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8670). Disponible en: [://WOS:000322261500055](http://WOS:000322261500055)
62. Samala RK, Chan H-P, Lu Y, Hadjiliiski L, Wei J, Satherer B., et al. Computer-aided detection of clustered microcalcifications in multiscale bilateral filtering regularized reconstructed digital breast tomosynthesis volume. *Medical Physics [Internet].* 2014;41. Disponible en: [://WOS:000331213300034](http://WOS:000331213300034)
63. Samala RK, Chan H-P, Lu Y, Hadjiliiski LM, Wei J, Helvie MA. Digital breast tomosynthesis: computer-aided detection of clustered microcalcifications on planar projection images. *Physics in Medicine and Biology.* 2014;59:7457–77.
64. Samei E., Thompson J., Richard S., Bowsher J. A Case for Wide-Angle Breast Tomosynthesis. *Academic Radiology.* 2015;22:860–9.
65. Schulz-Wendtland R., Dilbat G., Bani M., Fasching PA., Heusinger K., Lux MP., et al. Full Field Digital Mammography (FFDM) versus CMOS Technology, Specimen Radiography System (SRS) and Tomosynthesis (DBT)—Which System Can Optimise Surgical Therapy? *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde.* 2013;73:422–7.

**Población diferente a la estudiada**

66. Selli C., Dixon J M., Sims A H. Accurate prediction of response to endocrine therapy in breast cancer patients: Current and future biomarkers. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2016;18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/results/?subaction=viewrecord&from=export&id=613476917>
67. Shahreen E, De Keyzer F, Bosmans H, Dance DR, Young KC, Van Ongenal C. The simulation of 3D mass models in 2D digital mammography and breast tomosynthesis. *Medical Physics*. 2014;41:383–99.
68. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., piewarskiwicz B., Osuch B. Breast cancer in pregnancy. *Curr Gynecol Oncol*. 2014;12:14–24.
69. Szafraniec MB, Millard TP, Ignatyev K, Speller RD, Olivo A. Proof-of-concept demonstration of edge-illumination x-ray phase contrast imaging combined with tomosynthesis. *Physics in Medicine and Biology* [Internet]. 2014;59. Disponible en: [://WOS:000331950000001](http://WOS:000331950000001)
70. Wahner-Roedler DL. Early breast cancer detection—not always an easy task. *J Gen Intern Med*. 2016;31: S610.
71. Wei J, Chan H-P, Hadjiliaki LM, Helvie MA, Lu Y, Zhou C, et al. Multichannel response analysis on 2D projection views for detection of clustered microcalcifications in digital breast tomosynthesis. *Medical Physics* [Internet]. 2014;41. Disponible en: [://WOS:000334287000027](http://WOS:000334287000027)
72. Xu N, Yi S, Mendonca P, Tian T, Samala R, Chan H-P. False Positive Reduction of Microcalcification Cluster Detection in Digital Breast Tomosynthesis. En: Ourselin S, Styner MA, editores. *Medical Imaging 2014: Image Processing* [Internet]. 2014. (Proceedings of SPIE; vol. 9034). Disponible en: [://WOS:000338543300090](http://WOS:000338543300090)
73. Yoshimura N., Sasada T., Yonehara S. Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the breast occurring in a pre-menopausal woman. *Breast Care*. 2015;10:281–3.
74. Young S, Bakic PR, Myers KJ, Jennings RJ, Park S. A virtual trial framework for quantifying the detectability of masses in breast tomosynthesis projection data. *Medical Physics* [Internet]. 2013;40. Disponible en: [://WOS:000318553900039](http://WOS:000318553900039)
75. Zhao C, Kanicki J, Konstantinidis AC, Patel T. Large area CMOS active pixel sensor x-ray imager for digital breast tomosynthesis: Analysis, modeling, and characterization. *Medical Physics*. 2015;42:6294–308.
- 76\*. Choi WJ, Kim HH, Lee SY, Chae EY, Shin HJ, Cha JH, et al. A comparison between digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography for the detection of breast cancers. *Breast Cancer*. 2016;23:886–92.
- 77\*. Endo T., Morita T., Oiwa M., Suda N., Sato Y., Ichihara S., et al. Detectability comparison of modes in dual-mode digital breast tomosynthesis. *Breast Cancer*. 2017;24:442–50.
- 78\*. Meyblum E, Gardavaud F, Dao TH, Fournier V, Beaussart P, Pigneur F, et al. Breast tomosynthesis: Dosimetry and image quality assessment on phantom. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2015;96:931–9.
- 79\*. Seo N, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Kim H, Moon JH, et al. Digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography: comparison of the accuracy of lesion measurement and characterization using specimens. *Acta Radiol*. 2014;55:661–7.
- 80\*. Tagliafico A, Mariscotti G, Durando M, Stevanin C, Tagliafico G, Martino L, et al. Characterisation of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcification clusters? Results of a multicentre study. *Eur Radiol*. 2015;25:9–14.
- 81\*. Takamoto Y, Tsunoda H, Kikuchi M, Hayashi N, Honda S, Koyama T, et al. Role of Breast Tomosynthesis in Diagnosis of Breast Cancer for Japanese Women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14:3037–40.

\*: estudios leídos a texto completo.

### **Comparador diferente al estudiado**

1. Acciavatti RJ, Ray S, Keller BM, Maidment ADA, Conant EF. A Comparative Analysis of 2D and 3D CAD for Calcifications in Digital Breast Tomosynthesis. En: Hadjiiski LM, Touassi GD, editores. Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: [://WOS:000357728600022](https://WOS:000357728600022).
2. Akrami M, Mohammadipour M, Mokhtari M, Dayani M. Exsanguinating hemorrhage during open biopsy in a primary breast angiosarcoma: A case report. *Iran J Med Sci.* 2016;4:1154-6.
3. Alberio-González R, Gimeno-Beltrán J, Vázquez - de las Heras I, Martínez-Orfila J, Segade-Urgorri A, Naranjo - Hanis D, et al. Lobular breast carcinoma with colonic metastases: A synchronous diagnosis in a 4-day period. *Hum Pathol Case Rep.* 2017;7:27-30.
4. Anderson S.R., Scarborough C.S. Axillary node metastatic carcinoma without definitive primary: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;25:196-8.
5. Baptista M, Di Maria S, Oliveira N, Matela N, Janeiro L, Almeida P, et al. Image quality and dose assessment in digital breast tomosynthesis: A Monte Carlo study. *Radiation Physics and Chemistry.* 2014;104:158-62.
- 6\*. Bansal GU, Young P. Digital breast tomosynthesis within a symptomatic «one-stop breast clinic» for characterization of subtle findings. *British Journal of Radiology* [Internet]. 2015;88. Disponible en: [://WOS:000363314700008](https://WOS:000363314700008)
- 7\*. Zhang J, Grimm LJ, Lo JY, Johnson KS, Ghate SV, Walsh R, et al. Does Breast Imaging Experience During Residency Translate Into Improved Initial Performance in Digital Breast Tomosynthesis? *Journal of the American College of Radiology.* 2015;12:728-32.

\*: estudios leídos a texto completo.

### **Resultados diferente a la estudiada**

1. Alakrabs MM, Brennan PC, Rickard M, Bourne R, Mello-Thoms C. Effect of radiologists' experience on breast cancer detection and localization using digital breast tomosynthesis. *European Radiology.* 2015;25:402-9.
2. Baddar WJ, Kim EJ, Kim DH, Ro YM. Utilizing Digital Breast Tomosynthesis Projection Views Correlation for Microcalcification Enhancement for Detection Purposes. En: Hadjiiski LM, Touassi GD, editores. Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: [://WOS:000357728600071](https://WOS:000357728600071)
3. Dustler M, Petersson H, Timberg P. VOLUMETRIC LOCALISATION OF DENSE BREAST TISSUE USING BREAST TOMOSYNTHESIS DATA. *Radiation Protection Dosimetry.* 2016;169:392-7.
4. Expo EU, Mello-Thoms C, Rickard M, Brennan PC, McEntee MF. Breast density (BD) assessment with digital breast tomosynthesis (DBT): Agreement between Quantra (TM) and 5th edition BI-RADS (R). *Breast.* 2016;30:185-90.
5. Gomi T, Fujita K, Goto M, Watanabe Y, Takeda T, Umeda T, et al. Comparison of different reconstruction algorithms for decreasing the exposure dose during digital breast tomosynthesis: A phantom study. *Int J Comput Assisted Radiol Surg.* 2016;11:S202.
6. Grimm LJ, Zhang J, Johnson KS, Lo JY, Mazurowski MA. Incorporating breast tomosynthesis into radiology residency: Does trainee experience in breast imaging translate into improved performance with this new modality? En: Mello-Thoms CR, Kupinski MA, editores. *Medical Imaging 2015: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment* [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9416). Disponible en: [://WOS:000354266600001](https://WOS:000354266600001)

## Resultados diferente a la estudiada

7. Grimm LJ, Zhang J, Lo JK, Johnson KS, Ghate SV, Walsh R, et al. Radiology Trainee Performance in Digital Breast Tomosynthesis: Relationship Between Difficulty and Error-Making Patterns. *Journal of the American College of Radiology*. 2016;13:198–202.
8. Hariharan H, Pomponiu V, Zheng B, Whiting B, Gur D. Fusion of digital breast tomosynthesis images via wavelet synthesis for improved lesion conspicuity. En: Ourselin S, Styner MA, editores. *Medical Imaging 2014: Image Processing* [Internet]. 2014. (Proceedings of SPIE; vol. 9034). Disponible en: ./WOS:000338543300081
9. Hu Y-H, Scaduto DA, Zhao W. Optimization of clinical protocols for contrast-enhanced breast imaging. En: Nishikawa RM, Whiting BR, Hoischen C, editores. *Medical Imaging 2013: Physics of Medical Imaging* [Internet]. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8668). Disponible en: ./WOS:000322002700013
10. Hu Y-H, Scaduto DA, Zhao W. Optimization of contrast-enhanced breast imaging: Analysis using a cascaded linear system model. *Medical Physics*. 2017;44:43–56.
11. Jang KE, Choi J, Lee J, Sung Y, Lee JH, Lee S. Comparative Studies on Exposure Conditions and Reconstruction Algorithms in Limited Angle Tomography. En: Nishikawa RM, Whiting BR, Hoischen C, editores. *Medical Imaging 2013: Physics of Medical Imaging* [Internet]. 2013. (Proceedings of SPIE; vol. 8668). Disponible en: ./WOS:000322002700013
12. Jiang H, Kaecher J, Durst R. Indirect-detection single-photon-counting x-ray detector for breast tomosynthesis. En: Kontos D, Flohr TG, Lo JY, editores. *Medical Imaging 2016: Physics of Medical Imaging* [Internet]. 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9788). Disponible en: ./WOS:000378352900127
13. Kim ST, Kim DH, Ro YM. Combination of conspicuity improved synthetic mammograms and digital breast tomosynthesis: A promising approach for mass detection. En: Hadjiski LM, Tournassi GD, editores. *Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis* [Internet]. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9414). Disponible en: ./WOS:000357728600043
14. Kim WH, Chang JM, Koo HR, Seo M, Bae MS, Lee J, et al. Impact of prior mammograms on combined reading of digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Acta Radiologica*. 2017;58:148–55.
15. Kim WH, Moon WK, Kim SM, Yi A, Chang JM, Koo HR, et al. Variability of breast density assessment in short-term reimaging with digital mammography. *Eur J Radiol*. 2013;82:1124–30.
16. LeCarpentier GL, Goodlett MM, Verweij S, Li J, Padilla FR, Carson PL. ACOUSTIC PERFORMANCE OF MESH COMPRESSION PADDLES FOR A MULTIMODALITY BREAST IMAGING SYSTEM. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2014;40:1503–11.
17. Lu Y, Chan H-P, Wei J, Hadjiiski LM. A diffusion-based truncated projection artifact reduction method for iterative digital breast tomosynthesis reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*. 2013;58:569–87.
18. Michelsen K, Nylys J. Multigrid reconstruction with block-iterative updates for breast tomosynthesis. *Medical Physics*. 2015;42:6537–48.
19. Muralidhar GS, Markey MK, Bovik AC, Haygood TM, Stephens TW, Geiser WR, et al. Stereoscopic Interpretation of Low-Dose Breast Tomosynthesis Projection Images. *Journal of Digital Imaging*. 2014;27:248–54.
20. Olgar T, Kahn T, Gosch D. Quantitative Image Quality Measurements of a Digital Breast Tomosynthesis System. *Röfo-Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*. 2013;185:1188–94.
21. Park H-S, Kim Y-S, Kim H-J, Choi Y-W, Choi J-G. Optimization of configuration parameters in a newly developed digital breast tomosynthesis system. *Journal of Radiation Research*. 2014;55:589–99.
22. Patel T, Peppard H, Williams MB. Effects on image quality of a 2D antiscatter grid in x-ray digital breast tomosynthesis: Initial experience using the dual modality (x-ray and molecular) breast tomosynthesis scanner. *Medical Physics*. 2016;43:1720–35.
23. Scaduto DA, Goodlett M, Chan HP, Olfatdottir H, Das M, Fredenberg E, et al. WE-DE-207B-05: Measuring Spatial Resolution in Digital Breast Tomosynthesis: Update of AAPM Task Group 245. *Medical physics*. 2016;43:3818–3818.

## Resultados diferente a la estudiada

24. Schleede S, Bech M, Grandl S, Sztrókay A, Herzen J, Mayr D, et al. X-ray phase-contrast tomosynthesis for improved breast tissue discrimination. *European Journal of Radiology*. 2014;83:531–6.
25. Schwoebel PR, Boone JM, Shao J. Studies of a prototype linear stationary x-ray source for tomosynthesis imaging. *Physics in Medicine and Biology*. 2014;59:2393–413.
26. Timberg P, Duster M, Petersson H, Tingberg A, Zackrisson S. Detection of calcification clusters in digital breast tomosynthesis slices at different dose levels utilizing a SRSAR reconstruction and JA-FROC. En: Mello-Thomsen CR, Kupinski MA, editores. *Medical Imaging 2015: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment [Internet]*. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9416). Disponible en: ./WOS:000354266600002
27. Vancanbergh L, Carton A-K, Abderahmane IH, Palma G, de Carvalho PM, Jordache R, et al. Influence of DBT Reconstruction Algorithm on Power Law Spectrum Coefficient. En: Hoeschen C, Kontos D, editores. *Medical Imaging 2015: Physics of Medical Imaging [Internet]*. 2015. (Proceedings of SPIE; vol. 9412). Disponible en: ./WOS:000355581700103
28. Wang M, Zhang J, Grimm LJ, Ghate SV, Walsh R, Johnson KS, et al. Identification of Error Making Patterns in Lesion Detection on Digital Breast Tomosynthesis using Computer-Extracted Image Features. En: Abbey CK, Kupinski MA, editores. *Medical Imaging 2016: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment [Internet]*. 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9787). Disponible en: ./WOS:000378534200008
29. Wang M, Zhang J, Grimm LJ, Ghate SV, Walsh R, Johnson KS, et al. Predicting false negative errors in digital breast tomosynthesis among radiology trainees using a computer vision-based approach. *Expert Systems with Applications*. 2016;56:1–8.
30. Yang K, Li X, Liu B, WE-DE-207B-09: Scatter Radiation Measurement From a Digital Breast Tomosynthesis System and Its Impact On Shielding Consideration. *Medical physics*. 2016;43:3819–3819.
31. Zeng R, Park S, Bakic P, Myers KJ. Evaluating the sensitivity of the optimization of acquisition geometry to the choice of reconstruction algorithm in digital breast tomosynthesis through a simulation study. *Physics in Medicine and Biology*. 2015;60: 1259–88.
- 32\*. Bernardi D, Houssami N. Breast cancers detected in only one of two arms of a tomosynthesis (3D-mammography) population screening trial (STORM-2). *Breast*. 2017;32:98–101.
- 33\*. Greenberg JS, Javitt MC, Katzen J, Michael S, Holland AE. Clinical Performance Metrics of 3D Digital Breast Tomosynthesis Compared With 2D Digital Mammography for Breast Cancer Screening in Community Practice. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203:387–93.
- 34\*. McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, Tan KS, Heitjan DF, Schnall M, et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106.
- 35\*. Meinkow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:268–78.
- 36\*. Rose SL, Tidwell AL, Ice MF, Nordmann AS, Sexton RJ, Song R. A reader study comparing prospective tomosynthesis interpretations with retrospective readings of the corresponding FFDM examinations. *Acad Radiol*. 2014;21:1204–10.
- 37\*. Tucker L, Gilbert FJ, Astley SM, Dibden A, Seth A, Morel J, et al. Does Reader Performance with Digital Breast Tomosynthesis Vary according to Experience with Two-dimensional Mammography? *Radiology*. 2017;283:371–80.

\*: estudios leídos a texto completo.

Causas de exclusión	Referencia
Resúmenes a congreso	<p>1. Alakras M, Melo-J-Thoms C, Rickard M, Bourne R, Brennan PC. Efficacy of digital breast tomosynthesis for breast cancer diagnosis. En: Melo-J-Thoms CR, Kupinski MA, editores. Medical Imaging 2014: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment [Internet]. 2014. (Proceedings of SPIE; vol. 9037). Disponible en: <a href="http://WOS:000337583600029">://WOS:000337583600029</a></p> <p>2. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, Copit DS, Friedewald SM, Plecha DM, et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis and Digital Mammography in Dense</p>
Incluidos en el estudio a actualizarse <sup>40</sup>	<p>3. Wu Y, Alagöz O, Vanness DJ, Trentham-Dietz A, Burnside ES. Pursuing optimal thresholds to recommend breast biopsy by quantifying the value of tomosynthesis. En: Melo-J-Thoms CR, Kupinski MA, editores. Medical Imaging 2014: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment [Internet]. 2014. (Proceedings of SPIE; vol. 9037). Disponible en: <a href="http://WOS:000337583600028">://WOS:000337583600028</a>and Nondense Breasts. JAMA. 2016;315:1784-6.</p> <p>1. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, Heinrichsen TL, Bendel EC, Brandt SR, et al. Can Digital Breast Tomosynthesis Replace Conventional Diagnostic Mammography Views for Screening Recalls Without Calcifications? A Comparison Study in a Simulated Clinical Setting. American Journal of Roentgenology. 2013;200:291-8.</p> <p>2. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Helppen EF, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. Radiology. 2013;266:104-13.</p> <p>3. Waldner C, Cenay P, Aftermath HJ, Berclaz G, Cirotto M, Buser K, et al. Value of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and in women recalled from screening. AJR Am J Roentgenol. 2013;200:226-31.</p>
Estudios retrospectivos	<p>1. Elizalde A, Pina L, Eixano J, Sion P, Zalazar R, Cabalero M. Additional US or DBT after digital mammography: which one is the best combination? Acta Radiologica. 2010;61:57-13-8.</p> <p>2. Kannai R, Mansour S, ElMesidy D, Moussa K, Hussien A. Detection and diagnosis of breast lesions: Performance evaluation of digital breast tomosynthesis and magnetic resonance mammography. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2016;47:1159-72.</p> <p>1. Bernardi D, Caumo F, Macaskill P, Ciatto S, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Effect of integrating 3D-mammography (digital breast tomosynthesis) with 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population breast screening trial. European Journal of Cancer. 2014;50:1232-8.</p> <p>2. Caumo F, Bernardi D, Ciatto S, Macaskill P, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Incremental effect from integrating 3D-mammography (tomosynthesis) with 2D-mammography: Increased breast cancer detection evident for screening centres in a population-based trial. Breast. 2014;23:76-80.</p> <p>3. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Wilsher P, Cooke J, Duncan KA, et al. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Depicting Breast Cancer Subgroups in a UK Retrospective Reading Study (TOMMY Trial). Radiology. 2015;277:697-706.</p> <p>4. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern FF, et al. Diagnostic accuracy and recall rates for digital mammography and digital mammography combined with one-view and two-view tomosynthesis: results of an enriched reader study. AJR Am J Roentgenol. 2014;202:273-81.</p> <p>5. Staane P, Bandos AI, Gullion R, Eiben EB, Elseth U, Haakenesen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. Radiology. 2013;267:47-56.</p> <p>6. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. Lancet Oncol. 2013;14:583-89</p> <p>1. Hakim CM, Catullo VJ, Chough DM, Ganott MA, Kelly AE, Shinde DD, et al. Effect of the Availability of Prior Full-Field Digital Mammography and Digital Breast Tomosynthesis Images on the Interpretation of Mammograms. Radiology. 2015;227:65-72.</p> <p>2. Zuley ML, Guo B, Catullo VJ, Chough DM, Kelly AE, Lu AH, et al. Comparison of two-dimensional synthesized mammograms versus original digital mammograms alone and in combination with tomosynthesis images. Radiology. 2014;271:664-71.</p>
Estudios con población contenida en otros trabajo sin aportación de resultados adicionales relevantes	<p>1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La tomosynthèse mammaire numérique. Note informative rédigée par François Pierre Dussault. Montréal, Qc : INESSS; 2014. 56 p.</p>
Idioma	



## Anexo 4. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas

Cuestionario de calidad de las revisiones sistemáticas (AMSTAR)	BlueCross 2014 <sup>47</sup>	Hudgson 2016 <sup>48</sup>	Lei 2014 <sup>49</sup>
1. ¿Se brindó un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios inclusión deben ser definidos antes de realizar la revisión.	Sí (se especificó cada apartado de la pregunta PICO y los criterios de inclusión fueron definidos)	Sí (se especificó la pregunta de investigación y los criterios de inclusión y exclusión)	Sí (se especificaron los criterios de inclusión y exclusión)
2. ¿Hubo selección de estudios Y extracción de datos por duplicado? Debe haber al menos dos extractores de datos independientes y un procedimiento de consenso establecido para los desacuerdos.	No	Sí	Sí
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura? Debe buscarse en al menos dos fuentes electrónicas. El estudio debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (Ejemplo, Central, EMBASE y MEDLINE). Deben mencionarse las palabras clave y/o los términos MESH y si fuera factible, debería brindarse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deben ser complementadas consultando current contents*, revisiones, libros de texto, registros especializados o a expertos en el campo de estudio en particular, y examinando las referencias en los estudios encontrados.	Sí (Medline, Embase, Cochrane Database, completada con búsquedas en revistas y newsletters)	Sí (hasta octubre de 2014 en Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, LILACS, Inspec : European Union Clinical Trials Register, clinicaltrial.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) NICE, NHS Breast Screening Programme webpages)	Sí (hasta junio de 2013 en PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web o Science, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese scientific and technical journals, China Academic Journal database and Wanfang database)
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión? Los autores deben afirmar que buscaron trabajos sin considerar su tipo de publicación. Los autores deben afirmar si excluyeron o no cualquier reporte (de la revisión sistemática), basados en su estado de publicación, idioma, etc.	No (se revisaron newsletters y revistas. Solo se incluyeron documentos en inglés)	No (solo se incluyeron documentos en inglés)	No (no restricciones de idioma)

Cuestionario de calidad de las revisiones sistemáticas (AMSTAR)	BlueCross 2014 <sup>67</sup>	BlueCross 2014 <sup>67</sup>	Hudgson 2016 <sup>46</sup>	Hudgson 2016 <sup>46</sup>
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? Debe suministrarse una lista de los estudios incluidos y excluidos.	Si (se incluyeron; No diagrama de flujo (se enumeraron los estudios incluidos en la tabla de descripción. No se expusieron los motivos de exclusión de los artículos ni el diagrama de flujo)	Sí		Si (se incluyeron (se muestra diagrama de flujo)
6. ¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos? Deben suministrarse los datos de los estudios originales, de forma agregada como en una tabla, sobre los participantes, las intervenciones y los resultados. Deben ser reportados los rangos de las características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos relevantes, estado de enfermedad, duración, gravedad, u otras enfermedades.	Si (tabla)	Sí (tabla)		Sí (tabla)
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos? Deben suministrarse los métodos de la valoración a priori (Ej, para estudios de efectividad, si el autor decidió incluir solamente ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo, o la asignación oculta como criterio de inclusión); para otros tipos de estudios, serán relevantes ítems alternativos.	Sí (valoración del riesgo de sesgo según QUADAS-2)	Sí (valoración del riesgo de sesgo según QUADAS-2)		Sí (valoración del riesgo de sesgo según QUADAS-2)
8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones? Los resultados de rigor metodológico y la calidad científica deben ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión, y declarado explícitamente para formular las recomendaciones.	Sí	Sí		Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios? Para los resultados combinados, debe realizarse una prueba para asegurar que los estudios eran combinables, que valore su homogeneidad (Ej, la prueba de Chi <sup>2</sup> para la homogeneidad). <sup>12</sup> Si existiese heterogeneidad debe usarse un modelo de efectos aleatorios y/o considerar si es clínicamente apropiado la combinación (Ej, ¿Es sensato combinar?).	No procede		Sí (se valoró el nivel de inconsistencia para determinar en qué casos combinar los resultados)	Sí (se valoró el posible efecto umbral entre los estudios y el nivel de inconsistencia para determinar en qué casos combinar los resultados, $I^2 < 50\%$ , realiza análisis de sensibilidad)

**Cuestionario de calidad de las revisiones sistemáticas (AMSTAR)**

10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación? Una valoración del sesgo de publicación debe incluir una combinación de las ayudas gráficas (Ej, Gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (Ej, prueba de regresión de Egger).	No	No (el reducido número de estudios no permitió este análisis)	No (funnel plot del log ORD cuando hubo más de 9 estudios. En este estudio se incluyeron 7, por lo que no se hizo)
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses? Las fuentes potenciales de financiamiento deben ser claramente agradecidas tanto de la revisión sistemática como de los estudios incluidos.	No	Sí (declararon conflicto de interés)	No



## Anexo 5. Evaluación de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas

Evaluación de la calidad de los estudios originales en el cribado/diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS					
	STORM 2014 <sup>49</sup>	OTST <sup>51,52</sup>	Malmö 2016 <sup>50</sup>	Sumkin 2015 <sup>53</sup>	Conant 2016 <sup>70</sup>
1. ¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	Sí (prospectivo, de base poblacional, cánculo detallado de la muestra)	Sí (prospectivo, de base poblacional)	Sí (prospectivo, de base poblacional, detalla tamaño muestral)	No (primera visita cribado jóvenes, prospectivo poblacional)	Sí, base poblacional
2. ¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	Sí (participantes del programa de cribado poblacional)	Sí (participantes del programa de cribado poblacional)	Sí (participantes del programa de cribado poblacional)	Asintomáticas, entre 34–56 años, primera mamografía,	Asintomáticas entre 40–74 años sin historia previa de cáncer de mama
3. ¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	Sí (histología)	Sí (vistas adicionales, US, RM, biopsia)	Sí (histología, US, vistas adicionales)	Según práctica clínica habitual (no específica)	Sí (histología recogida de registros)
4. ¿El período de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	Sí	Sí	No datos	No datos	365 días (un año de seguimiento)
5. ¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	No, sólo cuando la prueba estudio fue positiva	No, sólo cuando la prueba estudio fue positiva	No, sólo cuando la prueba estudio fue positiva	No, sólo cuando la prueba estudio fue BI-RADS=0	No, sólo cuando la prueba estudio fue positiva
6. ¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	No (histología para los positivos y 1 año de seguimiento de cánceres de intervalo)	No (pruebas para los positivos, no datos para los negativos)	No (pruebas para los positivos, no datos para los negativos)	No (pruebas para los positivos, seguimiento >1 año para los negativos)	No (pruebas para los positivos, seguimiento durante 1 año para los negativos)

**Evaluación de la calidad de los estudios originales en el cribado/diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS**

	STORM 2014 <sup>49</sup>	OTST <sup>51,52</sup>	Malmö 2016 <sup>50</sup>	Sumkin 2015 <sup>53</sup>	Conant 2016 <sup>70</sup>
7. ¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Sí	Sí	No	Sí	No
9. ¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Sí	No	No	No, según práctica clínica habitual	No
10. ¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	Sí (la histología se realiza siempre después de la prueba de imagen)	Sí	Sí	Sí	No datos
11. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de estudio?	No	No datos	No datos	No datos	No datos
12. ¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	Sí (si hubo mamografías anteriores se tuvieron en cuenta)	Se revisaron mamografías digitales si estaban disponibles, pero las mamografías convencionales sólo se revisaron si se necesitó reunión de consenso	No datos	Sí (por ejemplo, CAD para FFDM)	No datos
13. ¿Se recogieron los resultados no interpretables/intervarios de la prueba a estudio?	No	No	No datos	No datos	No datos
14. ¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	No	No	No hay pérdidas	No hay pérdidas	No datos
Conflictivo de interés	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

**Evaluación de la calidad de los estudios originales en el cribado/diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS (continuación)**

	TOMMY trial <sup>e</sup>	Carbonaro 2016 <sup>a*</sup>	Cai 2015 <sup>f7</sup>	Cornford 2016 <sup>g8</sup>	Mansour 2014 <sup>g9</sup>	Motel 2014 <sup>g9</sup>
1. ¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	No Mujeres con cribado positivo Detalla el cálculo del tamaño muestral a- 47-73 años que relamadas en el cribado rutinario b- 40-49 años con historia familiar c- diagnóstico previo de ca mama	No Mujeres con cribado positivo Se ofrecen detalles del cálculo del tamaño muestral (30 % reducción relamadas), 80 % potencia	Si Patología maligna y benigna en mujeres sintomáticas	No Mujeres con lesiones de tejido blando detectadas en cribado. Diseño prospectivo	Sí 1) Mujeres sintomáticas (n = 94) 2) Cribado positivo (n = 72)	Incierto Mujeres sintomáticas Cribado positivo Historia familiar
2. ¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?		Excluye a mujeres con implantes o embarazadas	Excluye mujeres con síntomas, implante en la mama con hallazgo positivo, embarazo.		2 exclusiones por lesiones malignas no de la mama No se incluyen mujeres donde la imagen predominante sea microcalcificaciones	No
3. ¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?				Histología para positivos Seguimiento 1 año para negativos En caso de pérdidas, se consideró negativo si exámenes adicionales (mamografía, US, RM, comparación con exámenes previos) negativos	Sí (histología) Si, histología realizada a 164 mujeres (48 %)	Si, histología realizada a mujeres (62,6 %)

Evaluación de la calidad de los estudios originales en el cribado/diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS (continuación)						
	TOMMY trial <sup>e</sup>	Carbonaro 2016 <sup>48</sup>	Cai 2015 <sup>57</sup>	Cornford 2016 <sup>58</sup>	Mansour 2014 <sup>59</sup>	Morel 2014 <sup>63</sup>
4. ¿El período de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	No datos	No datos	No datos	Probablemente si	No datos	Retrospectivo
5. ¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	No	Si	No	No	No	No Histología y triple evaluación
6. ¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia, a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	No	Si	No	No (histología a los positivos, vistas adicionales de 2D y US todas las pacientes, si negativo nada más)	No (histología positivos y algunos BIRADS 3 y seguimiento 1 año a negativos)	No (histología positivos y algunos BIRADS 3 y seguimiento 1 año a negativos)
7. ¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Si	Sí, aunque no especifica el umbral	Si	SenoClaire®	Si	Si
9. ¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	No	No	No	No	No	No
10. ¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	Anonimización de datos	Sí Anonimización de datos	No datos, probablemente se hiciera antes	No	Si	Si
11. ¿Los resultados de la prueba de	No datos,	Si	No datos,	No, aunque las	No datos,	No datos,

Evaluación de la calidad de los estudios originales en el cribado/diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS (continuación)						
	TOMMY trial <sup>c</sup>	Carbonaro 2016 <sup>a8</sup>	Cai 2015 <sup>b7</sup>	Cornford 2016 <sup>b8</sup>	Mansour 2014 <sup>b9</sup>	Morel 2014 <sup>e3</sup>
referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de estudio?	probablemente no		probablemente no	mamografías adicionales se realizaron antes que la tomosíntesis.	probablemente no	probablemente no
12. ¿Cuando se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	No se tuvo acceso al cribado original ni a mamografías previas para el grupo 1 pero si para el 2	No se tuvo acceso al cribado original ni a mamografías previas	No datos	No	No datos	El radiólogo primero lee la 2D + CCMM y a las 2 semanas la 2D+3D
13. ¿Se reconocieron los resultados no interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	No	No	No datos	No	No datos	No datos
14. ¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	No	N = 173 (15 %) todos con evaluación triple negativa.	No pérdidas	No pérdidas	No pérdidas	No pérdidas
Conflictivo de interés	Si	No	No	Sí	No	No datos



**Evaluación de la calidad de los estudios originales en el diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS (continuación)**

	<b>Seo 2016<sup>60</sup></b>	<b>Shin 2015<sup>64</sup></b>	<b>Taha Ali 2016<sup>61</sup></b>	<b>Tang 2017<sup>62</sup></b>	<b>Thomasin Nagara 2015<sup>65</sup></b>	<b>Whelehan 2017<sup>66</sup></b>	<b>Kang 2016<sup>68</sup></b>
1. ¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	Si	No, un mayor número de cánceres ya que enriquecen los datos con lesiones malignas (prevalencia 68,5 %). Esto podría infraestimar la especificidad	Si, cribado positivo	Si, sintomáticas	Mujeres derivadas a mamografía y posterior biopsia	No cribado positivo sin calificaciones	No Mezcla cribado y diagnóstico y bajo tamaño muestral. Cribado 55,4 % Diagnóstico 44,6 %
2. ¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	Si, prospectivamente (no tamaño muestral)	Si (no tamaño muestral)	Si (no tamaño muestral)	Si (no tamaño muestral)	Si (no tamaño muestral)	Si (tamaño muestral)	Si (tamaño muestral)
3. La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	Si, histología	Si, histología	Si, histología	Si, histología	Si, histología	Si, histología	Si, histología
4. ¿El período de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	No datos	Retrospectivo	No datos	No datos	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
5. ¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	No, algunos seguimiento 2 años	No, los negativos seguimiento media 21 meses	No, los negativos seguimiento de 1 año	No, más de la mitad de los negativos fueron seguidos (no biopsia)	Si	No, los negativos seguimiento de 1 año (17 % biopsia)	No, los negativos seguimiento
6. ¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia, a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	No	No	No	No	Si	No	No
7. ¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

**Evaluación de la calidad de los estudios originales en el diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS (continuación)**

	<b>Seo 2016<sup>60</sup></b>	<b>Shin 2015<sup>64</sup></b>	<b>Taha Ali 2016<sup>61</sup></b>	<b>Tang 2017<sup>62</sup></b>	<b>Thomasson Nagbara 2015<sup>65</sup></b>	<b>Whelehan 2017<sup>66</sup></b>	<b>Kang 2016<sup>68</sup></b>
8. ¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Si	Si	Si	No	Patólogo con amplia experiencia en enfermedades de la mama	Si	Si
9. ¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Patólogo con 25 años de experiencia en mama					No	No
10. ¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	Si. Cegados a la historia del paciente, informes clínicos, información histopatológica, resultados de las otras modalidades de diagnóstico	Si, anonimización de los datos	Si. Cegados a la historia del paciente, informes clínicos, histología, seguimiento clínico y resultados de las otras modalidades de diagnóstico	Si. Cegados a datos clínicos, exámenes previos	Si. Cegados	Si. Cegados	Si, anonimización de los datos
11. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de estudio?	No, se tuvieron en cuenta las imágenes 2D y 3D	No datos	No datos	No datos	No datos	Si, lectura retrospectiva	Si, lectura retrospectiva
12. Cuando se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, ¿estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se disponía en la práctica clínica habitual?	No, cegado a todo lo anterior	No, cegado a todo lo anterior	No, cegado a todo lo anterior	No, cegado a todo lo anterior	Si	No datos	No, cegado a todo lo anterior

**Evaluación de la calidad de los estudios originales en el diagnóstico del cáncer de mama según la escala QUADAS (continuación)**

	<b>Seo 2016<sup>60</sup></b>	<b>Shin 2015<sup>64</sup></b>	<b>Taha Ali 2016<sup>61</sup></b>	<b>Tang 2017<sup>62</sup></b>	<b>Thomasson Nagbara 2015<sup>65</sup></b>	<b>Whelehan 2017<sup>66</sup></b>	<b>Kang 2016<sup>68</sup></b>
13. ¿Se recogieron los resultados no interpretables/intemidos de la prueba a estudio?	No datos	No datos	No datos	No datos	No datos	No datos	No datos
14. ¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	No perdidas	No perdidas	No perdidas	Se eliminaron las pérdidas (n = 6)	Se eliminaron las pérdidas (n = 6)	Se eliminaron las pérdidas (n = 4). De los 238 casos, se perdieron 8 (todos benignos)	No
Conflictivo de interés	No	No	No	No datos	No datos	Si	No



## Anexo 6. Análisis del umbral diagnóstico de los estudios sobre cribado

Coeficiente de correlación de Spearman: 0,357  $p = 0,385$   
(Logit(TPR) vs. Logit(FPR))

Modelo de Moses ( $D = a + bS$ )

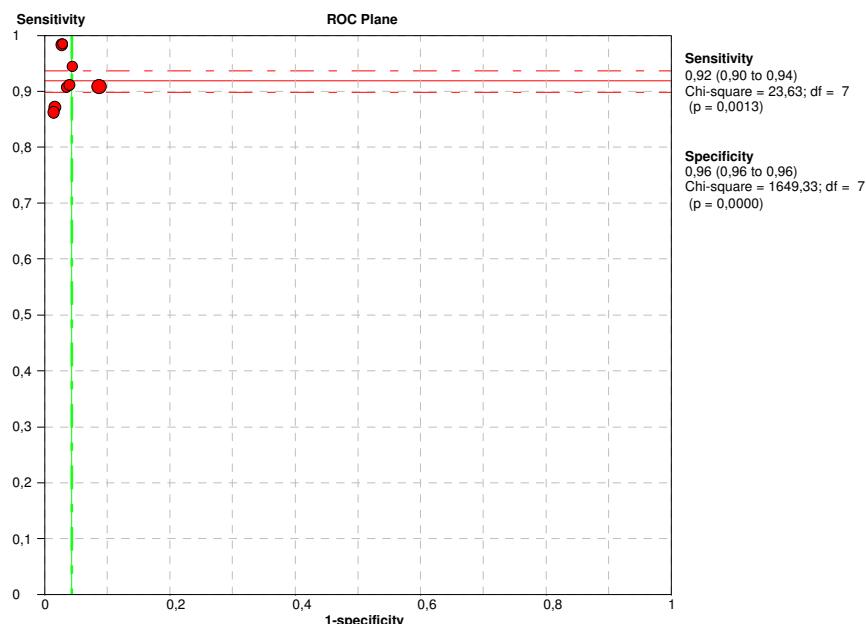
Regresión ponderada (inversa de la varianza)

Var	Coef.	Error estd	T	valor p
a	6,403	0,434	14,768	0,0000
b (1)	0,386	0,340	1,138	0,2987

No. estudios = 8

Filtro OFF

Añadir 1/2 solo a los estudios con ceros





## Anexo 7. Análisis del umbral diagnóstico de los estudios sobre diagnóstico

Coeficiente de correlación de Spearman: 0,200  $p = 0,704$   
(Logit(TPR) vs. Logit(FPR))

Modelo de Moses ( $D = a + bS$ )

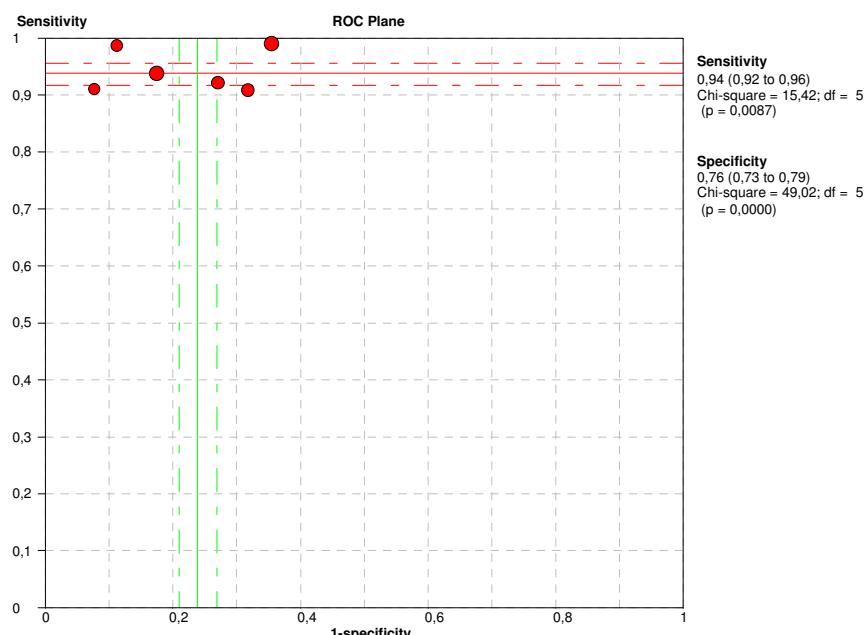
Regresión ponderada (inversa de la varianza)

Var	Coef.	Error estd	T	valor p
a	3,862	0,844	4,577	0,0102
b (1)	-0,010	0,537	0,019	0,9854

No. estudios = 6

Filtro OFF

Añadir 1/2 solo a los estudios con ceros







9 788417 163037