

Tomosíntesis digital en el cáncer de mama

Revisión sistemática

Digital tomosynthesis in breast
cancer. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Tomosíntesis digital en el cáncer de mama

Revisión sistemática

Digital tomosynthesis in breast
cancer. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

García León, Francisco Javier

Tomosíntesis digital en el cáncer de mama. Revisión sistemática. Francisco Javier García León, Aurora Llanos Méndez y Rebeca Isabel Gómez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2014.

80 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias de la mama / prevención y control 2. Neoplasias de la mama / radiografía 3. Mamografía / métodos I. Llanos Méndez, Aurora II. Isabel Gómez, Rebeca III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Francisco Javier García León, Aurora Llanos Méndez y Rebeca Isabel Gómez

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1
41020 Sevilla
España – Spain
Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327
aetsa.csbs@juntadeandalucia.es
www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

ISBN: 978-84-15600-53-4

NIPO: 680-14-176-2

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

Revisión sistemática

Digital tomosynthesis in breast cancer. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Contribución de los autores

Francisco Javier García León y Aurora Llanos Méndez, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Introducción, metodología, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados de la revisión sobre eficacia, discusión, conclusiones y revisión informe final.

Rebeca Isabel Gómez, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Documentación del estudio y revisión de la versión final.

Conflicto de interés

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

Implicaciones éticas

No se consideraron relevantes los aspectos éticos y legales relacionados con la tecnología evaluada en este informe.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. Marina Álvarez Benito. *Directora Gerente del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a la revisora 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
Descripción de la tecnología.....	19
Nombre de la tecnología.....	19
Descripción de la tecnología.....	19
Estado de desarrollo de la tecnología.....	20
Difusión.....	20
Tecnologías alternativas.....	21
Características clínicas.....	25
Cáncer de mama y su clasificación.....	25
Factores de riesgo.....	26
Estrategias para el cribado.....	26
Clasificación radiológica según el sistema BIRADS.....	27
Clasificación radiológica según el sistema <i>Royal College of Radiologists Breast Group</i>	29
Número de pacientes.....	29
Justificación.....	31
Objetivos.....	33
Metodología.....	35
Tipo de estudio.....	35
Búsqueda.....	35
Criterios de selección de los artículos recuperados.....	36
Extracción de los datos.....	36
Resultados.....	39
Resultado de la búsqueda.....	39
Descripción y calidad de los artículos.....	39
Descripción de la población.....	41
Descripción de la intervención.....	43
Descripción de las medidas de resultados.....	46
Riesgo de sesgo.....	49
Principales Resultados.....	53
Aspectos económicos.....	61
Discusión.....	63
Conclusiones.....	69

Recomendaciones.....	71
Referencias.....	73
Anexos.....	81
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	81
Anexo 2. Diagrama de recuperación de artículos	85

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1: dispositivos de Tomosíntesis Digital de Mama	19
Tabla 2: población en estudio.	43
Tabla 3: intervención diagnóstica con Tomosíntesis Digital de Mama.....	45
Tabla 4: descripción de las medidas de resultados	48
Tabla 5: resultados de validez diagnóstica.....	57-58
Figura 1: riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio.....	52

Listado de abreviaturas

- AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- AUC: *Area Under the Curve*.
- AUnETS: Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- 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*.
- FFDM: *Full field digital mammograph*.
- FBT: *Filtered backprojection*.
- FFDM: *Full field digital mammograph*.
- INAHTA: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías.
- JAFROC: *Jackknife alternative free-response receiver operating characteristic*.
- MDCC: Mamografía digital de campo completo.
- MLO: Medio lateral oblicua.
- 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*.
- 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 tomosíntesis digital de mama se plantea como una alternativa o complemento a la mamografía en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía realizó una revisión sistemática sobre el tema en el año 2010, pero el interés de los profesionales y el incremento de literatura disponible recomendaron actualizar esta revisión.

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 en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama.

Fuentes de datos: se consultaron las bases de datos referenciales MedLine, EMBASE y *Web of Science*. También se buscó en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en la *Cochrane Library*, en el *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS).

Criterios de selección: se seleccionaron estudios de pruebas diagnósticas posteriores a mayo de 2010 y previos a abril de 2013 para actualizar el informe de síntesis de tecnologías emergente publicado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Extracción y síntesis de la información: la extracción de la información procedente de los artículos seleccionados y la evaluación de la calidad fueron realizadas por un solo revisor. El análisis crítico se estableció en base a lo descrito por el QUADAS 2, y el nivel de evidencia según NICE. Se realizó una síntesis cualitativa de los resultados.

Resultados: se recuperaron 130 referencias sin duplicados, de los que se seleccionaron una revisión sistemática y 11 artículos originales. La sensibilidad presentó un rango entre el 69% y 100%, aumentando en la medida que descendía la prevalencia de cáncer en la población a estudio y en los que se tomaron dos proyecciones de la tomosíntesis; la especificidad presentó mayor variabilidad con un rango entre el 54% y el 100%. La mayoría de los estudios presentaron aceptables cocientes de probabilidad positivos, llegando a considerarse pruebas excelentes en los trabajos de mayor tamaño muestral. Es de destacar que los estudios alcanzaron para el cociente de probabilidad negativo valores buenos o excelentes ($<0,2$), confiando a la prueba una alta capacidad para descartar la enfermedad, lo cual la convertiría en una prueba de confirmación diagnóstica.

Limitaciones: los trabajos presentaron una calidad baja, lo que se tradujo en un nivel de evidencia no superior a II. La prueba a estudio estuvo bien definida, pero los estudios presentaron problemas por su pequeño tamaño muestral, uso de un doble *gold standard*, elevado porcentaje de cáncer entre las pacientes, exclusión de pacientes con peor rendimiento de la tomosíntesis y limitaciones en cuanto al seguimiento con pérdidas importantes. Hubo gran variabilidad en los resultados.

Conclusiones: los resultados no fueron concluyentes respecto a las mejoras que aportaría la tomosíntesis sobre la mamografía digital en el diagnóstico del cáncer de mama, no existiendo estudios sobre su utilidad en el cribado. Además, para disminuir la heterogeneidad encontrada en los resultados, sería preciso mejorar aspectos relacionados con el espectro de pacientes, la estandarización de la técnica y los procedimientos (especialmente el número de proyecciones).

Executive summary

Background: The digital breast tomosynthesis is considered as an alternative or complement to the mammography in the screening and diagnosis of breast cancer. Andalusian Agency for Health Technology Assessment published a systematic review in 2010, but it was recommended to update this review by the interest of the professionals and the increase of literature published.

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 in both breast cancer screening and diagnosis.

Sources of data: Literature search included the databases MedLine, EMBASE, Web of Science, Centre Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, The Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE), and the platform of Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS).

Criteria of selection: We selected studies published from May 2010 to March 2013 updating the previous report of emerging technologies published by the Andalusian Agency for Health Technology Assessment.

Extraction and synthesis of the information: A single investigator extracted data from articles selected. Studies were assessed for quality by using QUADAS 2 tool, and the overall strength of evidence was rated using NICE recommendations. A qualitative synthesis of the results was made.

Findings: Of 130 references, we included 1 systematic review and 11 diagnostic studies. Sensitivity ranged between 69% and 100%. Low prevalence population and 2 views breast digital tomosynthesis had better sensitivity; specificity had large variability ranged between 54% and 100%. Most of the studies presented acceptable positive likelihood ratio, with excellent results in the reports with larger sample sizes. The studies showed good or excellent negative likelihood ratios (<0.2), providing strong evidence to rule out diagnoses.

Limitations: The quality of the studies was poor, with a level of evidence II. The execution of the index test was well defined, but the studies had risk of bias due to: small sample sizes, use of a double *gold standard*, high prevalence rates of breast cancer in the patients, exclusion of patients with worse outcome for the tomosynthesis, and high withdrawal rates. The variability in the outcomes was large.

Conclusions: The results about the improvements of the diagnosis of the breast cancer with the tomosynthesis in comparison with the digital mammography were inconclusive; there were no studies on their use in screening. Furthermore, to reduce the heterogeneity found in the results, it would be recommendable to improve aspects related to the spectrum of patients, the standardization of both the technique and the procedures (specially the number of tomosynthesis views).

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Tomosíntesis digital de mama. Entre los productos con certificación: Conformidad Europea (CE) o registro en la FDA nos encontramos con^{1,2}:

Tabla 1. Dispositivos de Tomosíntesis Digital de Mama	
Nombre del dispositivo	Fabricante
Selenia Dimensions 3D System	Hologic, Inc.
Senographe Essential	General Electric Healthcare
MicroDose SI	Philips Healthcare
Planmed Nuance Excel	Planmed Oy
Mammomat Inspiration	Siemens
FUJIFILM Tomosynthesis	FUJIFILM Medical Systems
Giotto Tomo	IMS - Internazionale Medico Scientifica
Dexela Digital Mammography Workstation	PerkinElmer, Inc.

Descripción de la tecnología

La tomosíntesis digital de mama 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^{1,3-6}.

El equipo se compone de una columna fija (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 y se diferencia de la tomografía computarizada en que no realiza una rotación completa alrededor de la zona a estudio⁷.

Hay una gran variedad entre las características técnicas de los actuales aparatos de tomosíntesis digital de mama^{1,3-6}. El tubo emisor de rayos X describe un arco de rotación que puede oscilar entre los 11 y los 50° y en su recorrido se toman entre 9 y 25 imágenes 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 μm .

Las imágenes son procesadas informáticamente para hacer una reconstrucción digital de la mama en tres dimensiones. La mayoría de los sistemas usan algoritmos iterativos de reconstrucción (*simultaneous iterative reconstruction techniques* -SIRT-) mientras que otros usan los algoritmos normalmente utilizados en la tomografía computarizada (*filtered backprojection* -FBT-). 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 microcalcificaciones³ y obtener mamogramas de síntesis que a partir de la imagen en 3D permiten reconstruir una imagen 2D conocida como imagen sintetizada.

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 tomosíntesis⁷.

Estado de desarrollo de la tecnología

La tomosíntesis digital de mama obtuvo la marca CE en 2008 para su distribución comercial. Fue aprobado por la U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2011⁸.

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 47 estados en EE.UU.⁹. En España, se instaló el primer equipo en un centro privado en enero del año 2010 (en la Fundación Tejerina)¹⁰ y en un centro público en marzo de 2011 (en la Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí)¹¹. En octubre del año 2011 ya había instalados 7 equipos. En febrero de 2013 hay instalados equipos en varios centros sanitarios, entre los que además de los citados se encuentran:

- Clínica 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 Modelo de A Coruña
- Fundación Jiménez Díaz
- 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. 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 detectados¹².

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 evaluar su efectividad¹³.

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 de sus opciones terapéuticas¹⁴.

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 *full field digital mammograph* (MDCC 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 transmitirlos 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 similar¹⁴.

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 tumoral¹⁵.

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 mama¹⁶. Algunos estudios^{17,18} 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 y en mujeres con reconstrucción mamaria (postmastectomía)¹⁶.

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 tratamiento¹⁸. 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 masculinas^{19,20}.

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 escintimografía —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 patológica¹⁶. 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 o por biopsia quirúrgica:

- 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.
- 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 años¹⁴. 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%^{21,22}.

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 histológicos²¹.

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)²¹. Los estadios de la clasificación son:

- Estadio 0: T *in situ* N0 M0.
- Estadio I: T1 N0 M0
- Estadio IIA: T2 N0 M0 y T1-0 N1 M0
- Estadio IIB: T2 N1 M0 y T3 N0 M0
- Estadio IIIA: T2-0 N2 M0 y T3 N2-1 M0
- Estadio IIIB: T4 N2-0 M0
- Estadio IIIC: cualquier T N3 M0
- Estadio IV: cualquier T y N M1

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 ambientales¹⁴.

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 hormonal²². 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 circulantes¹⁴). 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 por poseer los genes mutados BRCA1, BRCA2 y otros genes relacionados¹⁴.

Estrategias para el cribado

Según la estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud, se garantiza la existencia de programas de cribado de base poblacional en mujeres de 50 a 69 años con la mamografía como prueba utilizada²³. 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^{14,23}.

Clasificación radiológica según el sistema BIRADS

El sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) es una herramienta diseñada para estandarizar el informe mamográfico^{15,16}. 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. Las categorías se describen a continuación.

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 para que sea confirmada como estable.
- 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 es utilizada en el cribado poblacional.

BI-RADS 1

- Descripción: evaluación negativa, no presenta anomalías.
- Recomendación: “seguimiento a intervalo normal”.

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%.

- 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).

BI-RADS 4

- Descripción: evaluación con sospecha de anormalidad, existe sospecha de malignidad entre el 2%-9% (4A), el 10%-49% (4B) y el 50%-94% (4C). Estos hallazgos pueden ser compatibles con un carcinoma ductal *in situ* y con un carcinoma invasivo.
- Recomendación: “la biopsia debe ser considerada”.

BI-RADS 5

- Descripción: evaluación con alta sugestividad de malignidad (sospecha clínica superior al 95%). Las lesiones tienen imágenes típica —espículas, calcificaciones pleomórficas, retracción de la piel—.
- Recomendación: “deberían aplicarse las acciones apropiadas”, en estas mujeres se llevará a cabo el examen clínico correspondiente y se realizará la anatomía patológica.

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: “cáncer conocido sin otros hallazgos adicionales”. Si hubieran aparecido otros hallazgos adicionales se habría cambiado de categoría.

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: graso, glandular disperso, heterogéneamente denso y extremadamente denso.

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

Establece un nivel de sospecha en función de los hallazgos mamográficos²³:

1. Normal. Sin anomalías significativas en las imágenes.
2. Benigno. Hallazgos benignos, los hallazgos radiológicos son benignos, y de la investigación puramente sobre la base de los hallazgos de imagen no está indicada.
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.

Número de pacientes

Globalmente, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres, representando el 23% de todos los cánceres femeninos que son diagnosticados cada año. Se estima una incidencia mundial 1.292.000 casos nuevos en 2008²⁰.

El Norte y Oeste de Europa se encuentran entre las regiones con mayor tasa de incidencia de cáncer de mama ajustada por edad (84-90 casos/100.000 habitantes en 2008). En la Unión Europea (EU-27) se estimó una incidencia de 77,1 casos/100.000 habitantes en el año 2008²⁰.

En España, la tasa de incidencia de cáncer ajustada por edad en 2008 fue de 61 casos por 100.000 mujeres, la más baja de la Unión Europea, y al igual que otros países occidentales, ha experimentado un aumento considerable entre las décadas del 70 al 90¹⁴. La incidencia de cáncer de mama en España fue aumentando hasta el año 2003, descendiendo desde entonces, diagnosticándose unos 27.000 casos nuevos anuales²⁴.

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 de pulmón y colorrectal. En los países menos desarrollados se encuentra en el segundo lugar tras el cáncer de cérvix. En 2002 se estimaron 410.000 muertes en todo el mundo. La mortalidad experimentó su mayor

incidencia a principios de la década de los años 90, descendiendo desde entonces y produciéndose en la actualidad unos 6.200 fallecimientos anuales²⁴.

Por edades, los grupos que soportan una mayor mortalidad por cáncer de mama son aquellos comprendidos entre los 65 y los 89 años, con un pico máximo entre los 75 y los 79 años¹⁰. En el año 2002 fue también la primera causa de muerte prematura en las mujeres de 35 a 64 años, con una tendencia creciente desde mitades de la década de los 80 hasta mitades de los 90 y decreciente desde el año 1995¹⁴.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

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 edad¹⁴. Parece reducir la mortalidad por cáncer de mama²⁵, 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 estas modificaciones a esta técnica es la tomosíntesis digital^{1,3,20}. Su potencial utilidad estaría relacionada con una mejora en la calidad de la imagen, traducida 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 mamarias.

En 2010, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía publicó un informe de síntesis de tecnologías emergentes sobre tomosíntesis digital²⁶, cuya actualización 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 eficaz -en términos de validez diagnóstica y precisión-, efectiva -en términos de reducción de la mortalidad- y segura que la mamografía digital 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 comparada con la mamografía digital como prueba diagnóstica y para el cribado del cáncer de mama, a través del análisis de las variables:

- Sensibilidad
- Especificidad
- Valores predictivos
- 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 PRISMA²⁷. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane²⁸. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa al no ser posible la combinación estadística de los resultados por la alta heterogeneidad de los estudios. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*²⁹.

Búsqueda

La búsqueda se centró en localizar estudios con fecha de publicación posterior a mayo de 2010 para actualizar el informe de síntesis de tecnologías emergente publicado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía²⁶. Se consultaron las siguientes bases de datos: MedLine y EMBASE para el periodo comprendido entre enero de 2010 y febrero de 2013, la *Web of Science* para el periodo junio de 2010 a febrero de 2013 y PubMed en el periodo enero a febrero de 2013.

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 Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *The Emergency Care Research Institute (ECRI)*, 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://clinicaltrials.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 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la herramienta QUADAS-2^{30,31} y el nivel de evidencia teniendo en cuenta los niveles propuestos por NICE²⁹.

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 como prueba de cribado o de diagnóstico.
- Comparación: mamografía digital en lo referente a pruebas de cribado y mamografía digital y anatomía patológica en lo referente a pruebas diagnósticas.
- Resultados: validez diagnóstica, precisión, mortalidad o supervivencia y seguridad.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones de tipo descriptivo narrativo, cartas al 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 en idiomas distintos al español, francés, italiano, portugués e inglés.

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los

pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. 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.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se recuperaron 151 referencias bibliográficas en las bases de datos documentales. Una vez eliminados 21 artículos duplicados, se procedió a la revisión, por título y resumen, de los 130 trabajos, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente.

Se excluyeron 116 artículos:

- En 26 la población no correspondía a mujeres incluidas en pruebas de cribado o diagnósticas para el cáncer de mama.
- En 44 no se realizó tomosíntesis.
- En 11 no se realizó comparación con mamografía digital.
- En 1 no se presentaban resultados sobre validez diagnóstica, precisión, mortalidad o supervivencia o seguridad.
- Treinta y cuatro eran trabajos no originales.

Se recuperaron 14 artículos a texto completo, 3 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación por usar una técnica distinta a tomosíntesis, la población no se correspondía a mujeres incluidas en pruebas de cribado o diagnósticas para el cáncer de mama o ser un estudio contenido en una publicación posterior. Se incluyeron finalmente 11 artículos³²⁻⁴² (Anexo 2).

En la revisión secundaria se recuperaron varios artículos de interés que se utilizaron en la introducción y discusión.

Descripción y calidad de los artículos

Se incluyó el informe de evaluación de tecnologías realizado por AETSA cuyo contenido se trata de actualizar²⁶ y 11 artículos originales³²⁻⁴².

Informe de evaluación de tecnologías

AETSA publicó en el año 2010 un informe de evaluación de tecnologías sanitarias a partir de una revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo era valorar la efectividad y seguridad de la tomosíntesis digital de mama comparada con la anatomía patológica o mamografía.

Se recopilaron 5 informes de síntesis y 5 artículos originales de los que 4 se referían a la validez diagnóstica en el diagnóstico de cáncer de mama, utilizando como prueba de referencia la anatomía patológica en 3 de ellos y la mamografía digital en el cuarto. Sólo un trabajo evaluó la concordancia entre la tomosíntesis y anatomía patológica en la medición del tamaño tumoral.

La calidad de los trabajos fue moderada, presentaron problemas metodológicos relacionados con el doble *gold standard* en la prueba de referencia, con el espectro de pacientes (diseño caso control en 3 trabajos) o con las pérdidas en el seguimiento. Los resultados pudieron ser extrapolados. No obstante, hay que tener en cuenta factores como la baja incidencia de cáncer de mama en España respecto a otros países europeos y la falta de información detallada en los estudios sobre la representatividad poblacional y los factores de riesgo.

Dos estudios prospectivos que siguieron la clasificación convencional de diagnóstico de cáncer de mama, obtuvieron cifras de sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN) que oscilaron entre 80-90%, 67,4-96%, 2,76-20,16 y 0,15-0,20, respectivamente. Al realizar el análisis según la clasificación no convencional (evaluado por 3 trabajos) mostraron cifras de sensibilidad, especificidad, CPP y CPN que oscilaron entre 90,9-92,9%, 64,4-84,4%, 2,58-5,95 y 0,08-0,11, respectivamente. Además, el estudio que evaluó el rendimiento de la prueba entre la tomosíntesis y la mamografía digital obtuvo un área bajo la curva de 0,81 (IC95%: 0,67-0,90), superior al calculado para otras comparaciones, si bien hay que tener en cuenta que se trató de un estudio con diseño caso control, lo que pudo haber sobreestimado los resultados.

Uno de los estudios obtuvo una mejor concordancia de la tomosíntesis con el tamaño tumoral (obtenido por anatomía patológica) que por otras técnicas, siendo el coeficiente de correlación de Pearson 0,86 ($p < 0,001$) y la media de las diferencias obtenida en el análisis de Bland-Altman de $-1,5\% \pm 5\%$. Además, se obtuvo coincidencia con la clasificación TNM, donde el 79% de los estadios T esperados coincidieron con los observados con la tomosíntesis.

Los hallazgos en los estudios sugieren la utilidad en el diagnóstico del cáncer de mama. No obstante, respecto a la utilización de la tomosíntesis digital como prueba de cribado en población general, no existió evidencia para definir su efectividad, existiendo estudios en marcha.

Artículos originales

Ninguno de los 11 trabajos recuperados correspondió al cribado poblacional de cáncer de mama.

Se estudiaron 4 artículos³²⁻³⁵ sobre validez diagnóstica de la tomosíntesis digital de mama para el diagnóstico de anomalías identificadas en cribado de base poblacional. Se comparó con mamografía digital (Bernardi *et al.*³², Michell *et al.*³³), mamografía comprensión *spot view* (Tagliafico *et al.*³⁴) o con “diagnóstico convencional” que podía incluir mamografía o mamografía *spot view* (Brandt *et al.*³⁵).

Otros 4 artículos estudiaron la validez diagnóstica para el estudio conjunto de anomalías identificadas en el cribado y en pacientes con síntomas clínicos^{36,37,40,41}. Se comparó con mamografía^{36,40,41} o con mamografía con compresión y magnificación además de ultrasonidos³⁷.

Tres artículos estudiaron la validez diagnóstica en pacientes con síntomas clínicos^{38,39,42}. Se comparó la tomosíntesis con mamografía y si estaba indicado también con ultrasonidos^{38,39} y mamografía “*spot views*”⁴².

Todos los estudios usaron un doble *gold standard* (biopsia o seguimiento) y se correspondieron a estudios prospectivos de pruebas diagnósticas fase III según los criterios de Sackett, excepto el artículo de Svahn *et al.*³⁸ que era fase II (estudio caso – control). Los trabajos se realizaron en Suecia, Italia, USA, Suiza, Noruega y Reino Unido.

Descripción de la población

1. Pacientes con mamografía positiva en el cribado

Se incluyeron 1.094 mujeres con alguna anomalía identificada en el cribado; el tamaño de los estudios osciló entre 52 y 158 mujeres, siendo de 738 en otro³³. Las mujeres fueron incluidas en los estudios de forma consecutiva durante un periodo de tiempo determinado, que osciló entre 3 y 18 meses³²⁻³⁵. La edad media de las mujeres era de 51 años en los dos estudios que lo especificaban con un rango entre 35 y 77 años^{32,34}.

En dos trabajos se especificaron las calcificaciones como motivo de exclusión^{34,35}. Además Brandt *et al.*³⁵ excluyeron mujeres embarazadas, lactantes, aquellas con implantes o mujeres que no completaron el seguimiento en la misma institución³⁵. No se ofreció información sobre los antecedentes familiares o factores de riesgo de cáncer de mama.

2. Pacientes con mamografía positiva en el cribado o con signos clínicos

En los cuatro artículos que incluyeron mujeres con anomalías identificadas en el cribado y pacientes con síntomas clínicos^{36,37,40,41} el porcentaje de mujeres procedentes de cribado osciló entre un 42% y un 78%. Se incluyeron 1025 mujeres; tres estudios incluyeron entre 129 y 144 mujeres y el otro⁴⁰ 622. Las mujeres fueron incluidas de forma prospectiva en los estudios durante un periodo de tiempo determinado, que osciló entre 8 y 12 meses.

La edad media osciló entre 51 y 57 años con un rango de 20 a 87 años. No se ofreció información sobre la edad en un artículo³⁶.

Raferrty *et al.*⁴⁰ y Wallis *et al.*⁴¹ utilizaron como criterio de exclusión un diagnóstico previo de cáncer de mama y embarazo; Raferrty *et al.*⁴⁰ utilizaron también como exclusión la biopsia quirúrgica previa y el implante de marcadores tumorales. Wallis *et al.*⁴¹ señalaron como criterio de inclusión tener mamas densas.

3. Pacientes con signos clínicos

Tres artículos se referían a mujeres con sintomatología de patología mamaria (aunque uno incluía un número indeterminado de mujeres asintomáticas³⁸), con un total de 356 mujeres con un rango entre 67 y 200 mujeres en cada estudio, captadas en un periodo de tiempo comprendido entre 15 y 24 meses^{39,42}. Para los dos artículos en los que se conocía esta información, la edad media fue de 57 y 60 años con un rango entre 34 y 88 años.

Se incluyeron los diagnósticos BI-RADS 3, 4 o 5 en dos estudios^{38,39} y los BI-RADS 4 o 5 en otro⁴². Noroozia *et al.*⁴² excluyeron las microcalcificaciones y Gennaro *et al.*³⁹ las mujeres menores de 40 años, mastectomizadas, con implantes, alto riesgo genético, o mama mayor que el detector.

Tabla 2. Características de la población en estudio.						
Autor y año	Fase Sackett	N Pacientes Imágenes	Edad (Rango)	Procedencia (%)	BID-RADS incluido	Inclusión calcificaciones
Bernardi 2011 ³²	III	158 ND	52 (35-77)	Cribado (100)	ND	Si
Michell 2012 ³³	III	738 759	ND	Cribado (100)	ND	Si
Tagliafico 2012 ³⁴	III	52 ND	51 (± 12)	Cribado (100)	ND	No
Brandt 2013 ³⁵	III	146 158	>40	Cribado (100)	ND	No
Waldherr 2013 ³⁶	III	144 ND	ND	Cribado (45) Clínica (55)	ND	Si
Skaane 2012 ³⁷	III	129 ND	57 (30-87)	Cribado (42) Clínica (58)	ND	Si
Svahn 2012 ³⁸	II	89 191	60 (42-79)	Clínica (100)	3,4,5	Si
Gennaro 2010 ³⁹	III	200 376	ND	Clínica (100)	3,4,5	Si
Rafferty 2013 ⁴⁰	III	622 ND	51 (20-80) 53 (25-87)	Cribado(78) Clínica (22)	ND	Si
Wallis 2012 ⁴¹	III	130 ND	56 (40-80)	Cribado (66) Clínica (34)	Densidad 2,3,4	Si
Noroozian 2012 ⁴²	III	67 67	57 (34-88)	Clínica (100)	4,5	No

ND: no descrito

Descripción de la intervención

Prueba a estudio

Se emplearon un prototipo y 6 equipos Selenia Dimensions® (en uno con la opción COMBO® y en otro en EE.UU. un modelo no comercializado) de la empresa Hologic, un prototipo sobre Mammomat Novation DR® de Siemens, otro sobre Senographe DS® de General Electric, otro sobre Microdose Mammography® de Sectra, y un prototipo mixto de tomosíntesis y ultrasonidos de General Electric.

1- Adquisición de la imagen

En tres estudios^{33, 36, 40} se realizaron 11 proyecciones, en cinco^{35,38,39,41,42} entre 15 y 25, y en tres no se especificaba^{32,34,37}.

En la mayoría de los estudios el tubo de rayos X describió un arco de 15°, aunque los valores extremos oscilaron entre 11° y 60°.

En 4 estudios se indicaba que las mujeres habían sido sometidas a “dosis baja” o “dosis ultra baja” de radiación^{33,34,35,37}; en 5 estudios^{36,38,39,40,41} se indicaba que las dosis eran iguales o inferiores a las de la mamografía digital, en uno no se daba esta información³² y en otro se indicaba que la dosis era 1,4 veces superior a la de la mamografía⁴².

En relación a la compresión mamaria, en 3 artículos^{36,37,42} se indicó que fue similar a la ejercida en la mamografía convencional, mientras que en el resto no se da información al respecto.

En los cuatro artículos con información del tiempo empleado para adquirir la imagen, este osciló entre 4 y 20 segundos^{36,38,40,42}.

2- Procesamiento de la imagen

El proceso de reconstrucción de la imagen se realizó con tomogramas de 1 mm de espesor, excepto en un estudio⁴¹ de 3 mm; en otros 3 no se daba información^{32,38,40}.

3- Presentación e interpretación de la imagen

El número de proyecciones presentaba variaciones entre los artículos, con una proyección (medio lateral oblicua –MLO-) en 3 trabajos^{36, 38, 39}, dos proyecciones (cráneo caudal –CC- y MLO) en 4 trabajos^{33,34,35,40} y una o dos según los casos en otros 2^{41,41}. En 2 estudios no se indicaba el número de proyecciones^{32,37}.

Tabla 3. Descripción de la intervención diagnóstica con tomosíntesis digital de mama.										
Autor y Año	Equipo	Proyecciones	Arco	Dosis	Tiempo	Tomogramas	Proyecciones	Estación de Trabajo	Número de radiólogos. (formación en tomosíntesis)	
Bernardi 2011 ³²	Selenia Dimensions. COMBO. Hologic	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7(Curso breve)	
Michell 2012 ³³	Selenia Dimensions. Hologic	11	15°	Baja	ND	1 mm	Dos	ND	5 (ND)	
Tagliafico 2012 ³⁴	Selenia Dimensions. Hologic	ND	15°	Ultrabaja	ND	1 mm	Dos	ND	2(Experimentados)	
Brandt 2013 ³⁵	Selenia Dimensions. Hologic*	15	ND	Baja	ND	1 mm	Dos	SecurView 6. Hologic	3(8 horas)	
Waldherr 2013 ³⁶	Selenia Dimensions. Hologic	11	15°	Igual a mamografía digital	4 s	1 mm	Una	Coronis 5MP Mammo. Barco	2(ND)	
Skaane 2012 ³⁷	Selenia Dimensions. Hologic	ND	15°	Baja	ND	1 mm	ND	Hologic	4(Curso breve)	
Svahn 2012 ³⁸	Prototipo Mammomat NovatonDR, Siemens	25	20°	Igual o menor a mamografía digital	20 s	ND	Una	Sun Microsystems Ultra 24 Workstation	5(30 casos)	
Gennaro 2010 ³⁹	Prototipo Senographe DS, General Electric	15	20°	Igual o menor a mamografía digital	ND	1 mm	Una	GE SenoAdvantage	6(25 casos)	
Rafferty 2013 ⁴⁰	Prototipo Hologic	11	15°	Igual a mamografía digital	10 s	ND	Dos	ND	27(150 casos)	
Wallis 2012 ⁴¹	Prototipo Microdose Mammography, Sectra	21	11°	Igual a mamografía digital	ND	3 mm	Una o Dos	ND	20(ND)	
Noroozian 2012 ⁴²	Prototipo Tomosíntesis y Ultrasonidos. General Electric	21	60°	1.4 veces superior a mamografía	8 s	1 mm	Una o Dos	Prototipo model T221 de IBM	4 (Experimentados)	

ND: no descriptor; s: segundos

*:No comercializado en USA

Las características de la estación de trabajo para ver las imágenes mostraba gran variabilidad. Se utilizaron SecurView 6 de Hologic, Hologic sin otra especificación, Sun Microsystems Ultra 24 Workstation, GE SenoAdvantage, prototipo model T221 de IBM y Coronis 5MP Mammo de Barco. En 5 artículos^{32,33,34,40,41} no se especificaban las características.

El número de radiólogos que interpretaron los resultados en los estudios osciló entre 2 y 27, con una experiencia en el diagnóstico radiológico de mama que osciló entre 1 y 30 años. En 2 artículos^{34,42} tenían experiencia previa en tomosíntesis, recibiendo el resto formación con cursos breves o diagnóstico y discusión entre 25 y 150 casos.

Prueba de referencia

Se utilizó un doble *gold standard*; aquellas pacientes en las que hubo hallazgos radiológicos positivos, el estado de enfermedad fue determinado por la anatomía patológica con muestra de biopsia o quirúrgica.

Cuando el diagnóstico radiológico fue negativo se siguió a las pacientes durante un determinado intervalo de tiempo, que en su mayoría fue de 12 a 16 meses pero con un rango de 6 a 39.

Los autores no especificaron el protocolo aplicado al seguimiento de los casos.

Descripción de las medidas de resultados

Eficacia: validez diagnóstica

- **Resultados dicotómicos.** Para los resultados dicotómicos se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos, CP (no en todos los artículos). En algunos trabajos la unidad de análisis fueron mujeres^{32,34,36,37,41}, mientras que en otros fueron imágenes^{33,35,38,39,40,42}. El criterio para considerar un diagnóstico radiológico positivo fue pertenecer a las categorías BI-RADS 4 o 5^{35,36,42}, 3 a 5^{34,38,39}. Michell *et al.*³³ usan la clasificación de la *Royal College of Radiologists Breast Group*, considerando diagnóstico positivo los niveles 4 y 5. Cuatro trabajos no especifican información al respecto^{32,37,40,41}. Dos estudios presentaron los resultados estratificados en función de la densidad mamaria^{33,36}. Se pudieron rehacer los cálculos en 5 artículos^{32,33,35-37}.
- **Resultado continuo.** Se calcularon las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y su área AUC (*Area Under the Curve*) en 6 artículos^{33,34,38,39,41,42}. Para su cálculo se emplearon diferentes métodos según los

estudios: en un artículo³³ se empleó el descrito por Hanley *et al.*, en otro⁴² el método Dorfman-Berbaum-Metz, en 2 se tuvo en cuenta el criterio de no inferioridad^{34,39}, en Wallis *et al.*⁴¹ se calcularon las dos colas para *P* y Svahn *et al.*³⁸ utilizó metodología JAFROC (*jackknife alternative free-response receiver operating characteristic*).

- **Precisión.** Se establecieron las diferencias interobservador para los 2 radiólogos participantes en un estudio³⁴. Bernardi *et al.*³² estudiaron las diferencias entre 7 radiólogos en el porcentaje de verdaderos negativos mediante la prueba chi cuadrado.

Efectividad

Ninguno de los artículos presentó resultados de efectividad en términos de supervivencia o mortalidad.

Otros resultados: comparación entre mamografía y tomosíntesis

• Validez diagnóstica

- Comparación de sensibilidad, especificidad CPP y CPN en Waldherr *et al.*³⁶ mediante el test de Cochran y chi cuadrado de McNemar.
- El AUC fue utilizado para establecer las diferencias entre las técnicas en 7 artículos^{33,34 38-42}, empleando distintas técnicas de análisis de la varianza. Brandt *et al.*³⁵ usaron el test exacto de comparación de proporciones con datos apareados.
- **Concordancia.** Tres artículos³⁴⁻³⁶ comparan la concordancia entre las mamografía digital y la tomosíntesis mediante el coeficiente kappa para determinar acuerdo intraobservador entre pruebas. Noorzian *et al.*⁴² utilizan el test de McNemar para analizar las diferencias intraobservador en la clasificación de las masas como benignas o malignas.
- **Tasa de rellamada.** En tres artículos^{32,40,41} se calculó este indicador intermedio, si bien de forma distinta. En Bernardi *et al.*³² fue definido como la proporción de verdaderos negativos de la tomosíntesis sobre el total de pacientes (mujeres con mamografía de cribado positiva), de modo que este valor indicó el número de participantes sanas con mamografía positiva que habrían evitado ser rellamadas en el cribado poblacional si se hubiese utilizado la tomosíntesis. En Wallis *et al.*⁴¹ y Rafferty *et al.*⁴⁰ se calculó como el número de pacientes rellamadas (pacientes con la prueba positiva) sobre el total estudiado. Rafferty *et al.*⁴⁰ analizaron mediante regresión logística las rellamadas, considerando estas como variable dependiente y la técnica diagnóstica (mamografía o mamografía con tomosíntesis), radiólogo o diagnóstico (caso o no caso) como variables independientes.

Tabla 4. Descripción de las medidas de resultados							
Autor, Año	Nivel evidencia*	Radiología positiva	Meses Seguimiento	AUC ROC	Diferencias inter observador	Reclamadas	Unidad de análisis
Bernardi 2011 ³²	II	ND	ND	ND	Chi-square	Porcentaje	Mujeres
Michell 2012 ³³	II	RCRBG	Biopsia (18-36)	Método Hanley et al.	ND	ND	Imágenes
Tagliafico 2012 ³⁴	II	BI-RADS 3- 5	Biopsia (12-16)	Criterio no inferioridad.	Kappa	ND	Mujeres
Brandt 2013 ³⁵	II	BI-RADS 4 o 5	Biopsia (6-39)	ND	Kappa	ND	Imágenes
Waldherr 2013 ³⁶	II	BI-RADS 4 o 5	Biopsia (12-16)	ND	ND	ND	Mujeres
Skaane 2012 ³⁷	II	NA	Biopsia (12)	ND	ND	ND	Mujeres
Svahn 2012 ³⁸	III	BI-RADS 3- 5	Biopsia (12)	Incomprensible	ND	ND	Imágenes
Gemmaro 2010 ³⁹	II	BI-RADS 3- 5	Biopsia (12)	Criterio no inferioridad.	ND	ND	Imágenes
Rafferty 2013 ⁴⁰	II	ND	Biopsia (12)	ND	ND	†Diferencia	Imágenes
Wallis 2012 ⁴¹	II	ND	Biopsia (12)	P dos colas.	ND	†Diferencia	Mujeres
Noroozian 2012 ⁴²	II	BI-RADS 4 o 5	Biopsia (24)	Método Dorfman-Berbaum-Metz	ND	ND	Imágenes

RCRBG: *Royal College of Radiologists Breast Group*
 *: Nivel de evidencia según NICE
 †: Diferencia en el porcentaje de reclamadas entre tomosíntesis y mamografía
 ND: no descrito

Riesgo de sesgo

Los estudios tenían por lo general una calidad baja con riesgo de sesgo alto debido a problemas en la selección, doble prueba de referencia y pérdidas. Las limitaciones en su aplicabilidad están en relación a la selección de las pacientes (Figura 1). En 5 artículos se suministraron datos suficientes para poder rehacer los cálculos. Todos los trabajos tuvieron un nivel de evidencia igual a II excepto uno³⁸ con un nivel III.

Selección de los pacientes

Los criterios de selección, por lo general, estuvieron bien descritos en los artículos, incluyendo a las pacientes de forma consecutiva durante un determinado periodo de tiempo. Sin embargo, el espectro de pacientes no fue adecuado para el cribado, ya que los artículos estudiaban población con signos o síntomas clínicos procedentes de cribado, clínica o ambos.

- **Tipo de estudio.** En 10 de los estudios se trataba de cohortes prospectivas mientras que en uno fue de casos y controles³⁸.
- **Exclusiones.** En tres artículos se excluyen pacientes con calcificaciones^{34,35,42} para los que la validez diagnóstica de la tomosíntesis no es superior a la mamografía digital.
- **Riesgo de sesgo.** El riesgo de sesgo de selección fue alto. En la mayoría de los estudios el porcentaje de cáncer era elevado: 10 a 36% en los estudios con población procedente de cribados, 15 a 30% en los procedentes de clínica y cribados y 80% o BI-RADS 3 a 5 ó 4 y 5 en las procedentes de la clínica. Otros estudios incluyeron exclusivamente pacientes con BI-RADS altos, con mamas densas o excluyeron las calcificaciones. Ello nos llevaría a una sobreestimación de la validez diagnóstica de la tomosíntesis.
- **Aplicabilidad.** Las principales limitaciones en cuanto a la validez externa fueron el inadecuado espectro de la población incluida, ya que ninguno de los artículos se realizó en población sana que accedería a cribados poblacionales, la desigual distribución del cáncer de mama en distintos países, la adecuación del tamaño de muestra utilizado que sólo es explicada en uno de los artículos⁴⁰ y el desconocimiento de los factores de riesgo de la población estudiada.

Prueba en estudio

- **Descripción de la prueba.** La información suministrada en los estudios fue suficiente para su reproducibilidad de sus características fundamentales, excepto en Bernardi *et al.*³² que informó sólo de la marca y modelo.

- **Interpretación de la prueba.** En ninguno de los trabajos se realizó la lectura de la tomosíntesis con conocimiento de los resultados de anatomía patológica. Sin embargo, en la mayoría de los artículos la lectura de la tomosíntesis fue interpretada simultáneamente o con el conocimiento previo de la mamografía^{32-34, 36,39,40,42}. El hecho de que sólo en tres trabajos^{37,38,41} fuese ciego el estudio de la tomosíntesis respecto al diagnóstico convencional nos puede hacer pensar en un posible sesgo que sobreestime los resultados de la tomosíntesis al incorporar también los resultados de la mamografía.
- **Punto de corte.** En 4 artículos no se especificaba cual era el punto de corte^{32,36,37,40,41}. Para el resto fue considerado como enfermedad las imágenes con BI-RADS (o equivalente) 3 a 5 ó 4 y 5.
- **Riesgo de sesgo.** El riesgo en la realización o interpretación de la prueba fue bajo.
- **Aplicabilidad.** Cinco de los equipos con los que se hizo la prueba fueron prototipos pero describieron los parámetros utilizados, por lo que la prueba sería reproducible. Sin embargo, hubo una gran variabilidad en cuanto a la configuración de los equipos, estación de trabajo para ver las imágenes y número, experiencia y formación de los radiólogos, dificultando así la comparación y aplicabilidad de los resultados obtenidos.

Prueba de referencia

- **Descripción de la prueba.** En todos los estudios la prueba de referencia fue la biopsia, sin que se especificaran los procedimientos seguidos. Para las mujeres en las que no se indicó biopsia se hizo seguimiento según un procedimiento, en general insuficientemente descrito, durante un periodo de tiempo con un rango entre 6 y 36 meses.
- **Validez de la prueba de referencia.** La biopsia es una prueba de referencia válida; el seguimiento sin embargo no presentó una validez homogénea por las diferencias en el mismo.
- **Interpretación de la prueba.** La prueba se interpretó en todos los artículos sin que al analizar la prueba de referencia se conociesen los resultados de la prueba en estudio, si bien los patólogos sabían que la solicitud de la prueba de referencia va asociada a un hallazgo radiológico previo. No se indicó en ninguno de los estudios la información clínica que los patólogos disponían para el análisis de las muestras.
- **Riesgo de sesgo.** La prueba de referencia y periodo de seguimiento eran independientes de la prueba en estudio, por lo que el riesgo de incorporación fue bajo aunque había incertidumbre en cuanto a la correcta clasificación de las pacientes en seguimiento.

- **Aplicabilidad.** Las condiciones de uso de la prueba de referencia fueron las habituales en la práctica clínica en la que lo habitual sería el uso del doble *gold standard*.

Flujo de pacientes y cronograma

- **Descripción del flujo de pacientes.** Tras la detección de signos o síntomas clínicos, se realizó tomosíntesis a las pacientes además del estudio radiológico convencional, con biopsia diagnóstica o seguimiento según los casos. No estuvo suficientemente explicado en los artículos cual fue el flujo de pacientes. En 6 trabajos el flujo de las pacientes fue completo sin pérdidas^{32-34,36-38}.
- **Intervalo entre las pruebas.** No se especificó el tiempo entre las pruebas, aunque en todos los trabajos se indicó que se siguió el procedimiento estandar de diagnóstico de cáncer de mama.
- **Aplicación de la prueba de referencia.** Al tratarse de un método cruento, la biopsia se realizó exclusivamente en los hallazgos radiológicos positivos. En el resto de las pacientes se hizo seguimiento, siendo este último desigual en los distintos estudios.
- **Inclusión de pacientes.** En Gennaro *et al.*³⁹ el 1,5% de las mujeres fueron excluidas por no estar operativo el equipo de tomosíntesis. En Rafferty *et al.*⁴⁰ se excluyeron el 16% de las mujeres y hubo una pérdida de seguimiento al año del 10%; en Wallis *et al.*⁴¹ se excluyeron el 11% por problemas técnicos y el 4% al azar. En Brandt *et al.*³⁵ se perdió el seguimiento por traslado a otro centro del 17% de las mujeres.

En Noroozian *et al.*⁴² además de los criterios establecidos de exclusión, se eliminaron al azar un número de casos benignos que representaban el 52% de la población inicial, se excluyeron el 9% de la población inicial por datos incompletos y otro 9% por no estar operativo el equipo.

- **Riesgo de sesgo.** Se presentaba un riesgo alto de desgaste dado que hubo pérdidas importantes en la mitad de los estudios, lo que conllevaría a unos resultados sesgados por desconocimiento de las características de las mujeres perdidas. Además, todos los estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo de verificación diferencial, al usar un doble *gold standard* determinado por los resultados de la prueba evaluada. Ello nos llevaría a una sobreestimación de la sensibilidad y especificidad de la tomosíntesis.

Figura 1. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de cada estudio.

	<u>Riesgo de Sesgo</u>				<u>Aplicabilidad</u>		
	Selección	Prueba	Referencia	Seguimiento	Selección	Prueba	Referencia
Bernardi 2011	?	?	?	-	+	?	?
Brandt 2013	-	+	?	-	?	+	?
Gennaro 2010	-	+	?	-	-	+	?
Michell 202	+	+	?	-	+	+	?
Noroozian 2012	?	?	?	-	-	?	?
Rafferty 2013	-	?	?	-	?	?	?
Skaane 2012	+	?	?	-	+	?	?
Svahn 2012	-	+	?	-	-	+	?
Tagliafico 2012	-	+	?	-	-	+	?
Waldherr 2013	+	+	?	-	+	+	?
Wallis 2012	-	?	?	-	?	?	?

 Alto	 Incierto	 Bajo
--	--	--

Principales Resultados

Estudios sobre validez diagnóstica

Pacientes con mamografía positiva en el cribado

- **Sensibilidad y especificidad.** La sensibilidad obtenida en estos estudios osciló entre un 80,8 y un 100% y la especificidad entre un 73,2 y un 96,7%. Estos resultados asumen una clasificación convencional de los tumores (BI-RADS 4 y 5). En un artículo en el que también se incluyó una clasificación no convencional (RCR 3, 4 y 5) la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 74,2% y cuando se estudió exclusivamente BI-RADS 5 la sensibilidad fue del 57% y la especificidad del 99%. Los resultados del artículo de mayor calidad y número de pacientes mostraron una sensibilidad de 80% (IC95%: 75% -86%), especificidad 96% (IC95%: 95%-98%)³³.
- **Valores predictivos.** Uno de los artículos³³ presentaba un alto VPP (90%), pero el resto no superaron el 65%. El VPN fue en todos ellos superior al 90%.
- **Cocientes de probabilidad.** Dos trabajos^{33,35} en los que se empleó tomosíntesis con dos proyecciones, presentaron un resultado excelente en cuanto a CPP (13,7 y 24,9) mientras que otros dos^{32,36} (uno con una proyección y otro no especificado), presentaron un mal resultado (3,9 y 3,2). El CPN presentó buenos resultados (siempre menor a 0,2).
- **Área bajo la curva.** Con la combinación de tomosíntesis y mamografía convencional y digital, el AUC en Michell *et al.*³³ fue de 0,96 (0,95-0,97). El valor de 1 en el AUC en Tagliafico *et al.*³⁴ no pudo ser valorado debido al pequeño tamaño muestral del estudio y la ausencia de intervalo de confianza.

Pacientes con mamografía positiva en el cribado o con signos clínicos

- **Sensibilidad y especificidad.** En los 5 artículos con pacientes de estas características^{36,37,40,41}, la sensibilidad osciló entre un 76,2 y 100% y la especificidad entre un 78,4 y 89,2%. El mayor de los estudios y con dos proyecciones en la tomosíntesis presentó los valores más bajos de sensibilidad⁴⁰.
- **Valores predictivos.** El VPP fue bueno en Waldherr *et al.*³⁶ (86%) y bajo en el resto (menor al 56%). La única diferencia de este trabajo fue bajo número de radiólogos participantes (2). El VPN fue bueno en todos ellos con los peores resultados en Waldherr *et al.*³⁶ (82%).
- **Cocientes de probabilidad.** Los CPP y CPN fueron aceptables (CPP entre 4 y 6 y CPN menor a 0,2).

- **Área bajo la curva.** En el trabajo de Wallis *et al.*⁴¹ se observó que la tomosíntesis presentaba una AUC en mamas densas de 0,77 con una proyección y de 0,85 con dos proyecciones; no se presentan sus intervalos de confianza.

Pacientes con signos clínicos

- **Sensibilidad y especificidad.** En 3 artículos con pacientes de estas características^{36,38,39} la sensibilidad osciló entre un 69,8% y un 89,7% y la especificidad entre un 54,4 y 93,8%.
- **Valores predictivos.** Sólo se ofreció esta información en el trabajo de Waldherr *et al.*³⁶ (respectivamente 98% y 68%) aunque el bajo tamaño muestral condicionaría amplios intervalos de confianza.
- **Cocientes de probabilidad.** El CPP presentó valores altos en Waldherr *et al.*³⁶ y Gennaro *et al.*³⁹ (14,3 y 6,2) y bajos en Svahn *et al.*³⁸ (1,9) mientras que el CPN presentó buenos resultados, inferiores a 0,35. No se pudieron valorar estas magnitudes por desconocer su precisión.
- **Área bajo la curva.** En Svahn *et al.*³⁸ el AUC para la tomosíntesis fue de 0,86 (0,80 – 0,91); en Gennaro *et al.*³⁹ fue de 0,85 y en Noroozian *et al.*⁴² de 0,91.

Precisión

En Bernardi *et al.*³² se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 7 radiólogos en cuanto al porcentaje de verdaderos negativos, mientras que en Tagliafico *et al.*³⁴ se observó una *k* muy elevada (0,95) entre los resultados de los dos radiólogos experimentados.

Comparación entre mamografía digital y tomosíntesis

Dos de los estudios no hicieron comparación directa de resultados de validez o precisión entre mamografía digital y tomosíntesis^{32,37}.

Pacientes con mamografía positiva en el cribado

- **Validez diagnóstica.** Michell *et al.*³³ mostró un aumento significativo en el AUC al añadir la tomosíntesis a la combinación de mamografía digital y convencional. Tagliafico *et al.*³⁴ en un trabajo en el que se excluyeron la microcalcificaciones por el menor rendimiento de la tomosíntesis respecto a la mamografía digital en su diagnóstico, no se observaron diferencias entre tomosíntesis y mamografía de compresión en cuanto a sensibilidad, especificidad y AUC. No hubo diferencia significativa entre tomosíntesis y mamografía para ninguno de los 3 radiólogos del trabajo de Brandt *et al.*³⁵

- **Concordancia.** En Tagliafico *et al.*³⁴ se observó una elevada concordancia ($k=0,95$) entre los resultados de la tomosíntesis y la mamografía digital; en Brandt *et al.*³⁵ que también excluyeron las microcalcificaciones, los 3 radiólogos tuvieron una concordancia entre tomosíntesis y mamografía digital de $\kappa k=0,91$, $\kappa k=0,84$ y $k=0,68$ respectivamente.

Pacientes con mamografía positiva en el cribado o con signos clínicos

- **Validez diagnóstica:** en el trabajo de Rafferty *et al.*⁴⁰ el AUC era superior y estadísticamente significativa con la combinación de tomosíntesis y mamografía digital que con la mamografía digital sola; la regresión logística mostró una diferencia significativamente superior en las tasas de rellamadas al usar sólo mamografía digital. Se observó una mejor clasificación de los pacientes según las categorías BI-RADS en el artículo de Waldherr *et al.*³⁶. En el artículo de Wallis *et al.*⁴¹ se mostró que el AUC era significativamente superior en la tomosíntesis con dos proyecciones, pero no con una sola; esto era aplicable tanto a masas como a microcalcificaciones
- **Concordancia:** en el trabajo de Waldherr *et al.*³⁶ se obtuvieron un valor de $k=0,84$ en la concordancia en la identificación de masas entre la tomosíntesis y la lectura combinada de tomosíntesis y mamografía digital, pero no halló diferencia significativa para el resto de parámetros (densidad, márgenes y calcificaciones) ni entre la tomosíntesis y la mamografía digital, que presentaron siempre un valor de k menor a 0,80.
- **Tasa de rellamada:** Wallis *et al.*⁴¹ tuvieron una tasa de rellamadas 0,53 y 0,47 para la mamografía y la tomosíntesis respectivamente (ambas con dos proyecciones). Las tasas en la mamografía con dos proyecciones respecto a la tomosíntesis con una, fueron respectivamente de 0,63 y 0,57.
- **Mujeres procedentes de la clínica.**
 - Validez diagnóstica: en Svahn *et al.*³⁸ la sensibilidad fue superior para la tomosíntesis, pero no para la fracción de falsos negativos (1-especificidad). Igualmente, los radiólogos tuvieron mayor probabilidad de localizar una lesión³⁸ o clasificar masas⁴² correctamente con tomosíntesis que con mamografía digital. No se observaron diferencias en el AUC para los otros 2 estudios^{39,42}.
- **Validez diagnóstica y número de proyecciones.**

En los trabajos realizados con una proyecciones de tomosíntesis no se observó diferencia en el AUC respecto a la mamografía digital en Gennaro *et al.*³⁹ y Wallis *et al.*⁴¹. Los resultados tampoco fueron diferentes para cada uno de los radiólogos que participaron en el trabajo de Brandt *et al.*³⁵

En los trabajos realizados con dos proyecciones de tomosíntesis, se obtuvieron resultados significativamente mayores en *Michell et al.*³³, *Rafferty et al.*⁴⁰ y *Wallis et al.*⁴¹, pero no en el de *Tagliafico et al.*³⁴.

Aquellos trabajos que excluyeron las calcificaciones no mostraron diferencias en el AUC, tanto si usaron dos proyecciones³⁴ como si usaron una o dos⁴².

Tabla 5. Resultados de validez diagnóstica.									
Autor	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	CPP (IC95%)	CPN (IC95%)	AUC (IC95%)		
Bernardi 2011 ^{32*}	100 (100 -100)	74,45 (67,15- 81,76)	37,5 (24,82 - 50,18)	100 (100 - 100)	3,91 (2,94 - 5,21)	ND	ND		
Michell 2012 ³³									
M 5*	57,84 (51,07 - 64,62)	99,64 (99,14 - 100,00)	98,33 (96,04 - 100,00)	86,54 (83,90 - 89,19)	160,51 (40,05 - 643,40)	0,420(36 - 0,50)	ND		
M 4, 5*	80,88 (75,49 - 86,28)	96,76 (95,28 - 98,23)	90,16 (85,85 - 94,48)	93,23 (91,18 - 95,28)	24,94 (15,75 - 39,48)	0,20(0,15 - 0,26)	0,96 (0,95 - 0,97)		
M 3, 4, 5*	100(100 - 100)	74,23(70,60 - 77,87)	58,79 (53,61 - 63,97)	100(100 - 100)	3,88 (3,37 - 4,47)	ND	ND		
Tagliafico 2012 ³⁴	100 (91-100)	100 (91-100)	ND	ND	ND	ND	1		
Brandt 2013 ³⁵									
Obs 1*	100 (100-100)	93,5 (89,14 - 97,85)	50 (25,50 - 74,50)	100(100-100)	15,38(7,87 - 30,05)	ND	ND		
Obs 2*	100 (100-100)	92,68 (88,08 - 97,29)	47,06 (23,33 - 70,79)	100 (100-100)	13,67 (7,29 - 25,63)	ND	ND		
Obs 3*	87,50 (64,58 - 100,00)	89,43(84,00 - 94,86)	35 (14,10 - 55,90)	99,10 (97,34 - 100,00)	8,28(4,65 - 14,74)	0,14(0,02 - 0,88)	ND		
Waldherr ²⁶									
Total*	88,37 (81,60 - 95,15)	79,31 (68,89 - 89,74)	86,36(79,19 - 93,53)	82,14 (72,11 - 92,17)	4,27(2,57 - 7,11)	0,15(0,08 - 0,27)	ND		
Clínica	88,7	93,8	98,2	68,2	14,3*	0,12*	ND		
Cribado	87,5	73,2	65,6	90,9	3,26*	0,17*	ND		
Baja D.	94,4 (81,3-99,3)	74,1 (52,2-88,4)	82,9 (67,9-92,9)	90,5 (69,6-98,8)	ND	ND	ND		
Alta D.	84 (70,9-92,8)	83,9 (66,3-94,6)	89,4 (76,9-96,5)	76,5 (58,8-89,3)	ND	ND	ND		
Skaane 2012 ^{37*}	100 (100-100)	78,43 (70,45 - 86,41)	55,1 (41,18 - 69,03)	100 (100 - 100)	4,64 (3,20 - 6,71)	ND	ND		

Tabla 5. Resultados de validez diagnóstica. (continuación)

Autor	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP(IC95%)	VPN(IC95%)	CPP(IC95%)	CPN(IC95%)	AUC (IC95%)
Estudios que emplearon prototipos							
Svahn 2012 ³⁸	89,7	54,4	ND	ND	ND	ND	0,86 (0,80 – 0,91)
Genmaro 2010 ³⁹	69,8	88,9	ND	ND	6,27*	0,35*	0,85
Rafferty 2013 ⁴⁰							
Estud. 1	76,2 Invasivo In situ 71,4	89,2	56,2	95,4	ND	ND	
Estud. 2	78,7 Invasivo In situ 70,8	84,5	50,1	95,3	ND	ND	
Wallis 2012 ⁴¹	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,75 y 0,85 (1 o 2 proyecciones)
Norozián 2012 ⁴²	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,91 (0,89 – 0,93)

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CPP: Coeficiente de probabilidad positivo; CPN: Coeficiente de probabilidad negativo; ND: No disponible; Obs: Observador; M: Clasificación *Foyal College of Radiologists Breast Group*; D: Densidad; CPP y CPN: Entre paréntesis IC método de Taylor.
*: Calculado por los autores.

Riesgos y Seguridad

La información proporcionada en los artículos sobre la dosis de radiación fue imprecisa. En 4 artículos se informaba que la dosis de radiación había sido baja o ultrabaja^{33,34,35,37}, en 5 igual o inferior a la mamografía digital^{36,38,39,40,41}, en uno no se disponía de esta información³² y en otro la dosis fue 1,4 veces superior a la de la mamografía⁴².

Estudios en marcha

No hay registrado ningún estudio sobre tomosíntesis en España. En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov se han encontrado 34 estudios en pacientes sobre tomosíntesis digital de mama, mayoritariamente en situaciones de diagnóstico clínico⁴³. Se están desarrollando proyectos con mujeres sanas que acuden a cribados con un importante número de participantes, entre los que se destacan:

- *Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST)*. 15.000 mujeres.
- *Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: A National Multicenter Trial. Austria*. 600 mujeres.
- *Tomosynthesis in the Oslo Breast Cancer Screening Program (DBT)*. 25.000 mujeres.
- *Tomosynthesis in Screening Mammography Alberta, Canadá*. 500 mujeres (mamas densas).
- *Testing Digital Breast Tomosynthesis vs. Regular Mammogram in Detecting Breast Cancer in Women Having Screening Mammogram*. New Jersey. 400 mujeres.
- *A Comparison of Recall Rates Between Conventional 2d Mammography and 2d Plus 3d (Tomosynthesis) Mammography in a Screening Population*. Texas. 10.000 mujeres.
- *Assessment of Digital Breast Tomosynthesis (DBT) in the Screening Environment*. Pensilvania. 1.080 mujeres.
- En el Reino Unido, se está realizando el “*TOMMY trial: A comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme*” con la participación de 9.000 mujeres a las que se les detectó previamente alguna anomalía en el cribado.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

El coste de las unidades de tomosíntesis oscila entre 250.000 y 475.000 € y la modificación de los mamógrafos digitales para obtener imágenes de tomosíntesis tiene un coste de unos 76.000 €⁴⁴. La marca más extendida en el mercado (Hologic Selenia™) tiene un coste de unos 490.000 €⁴⁵ y algunas de las unidades instaladas en España han requerido una inversión entre 345.000 € y cerca de 500.000 €^a.

Estudios de evaluación económica

No se han localizado estudios de evaluación económica.

^a URL:http://www.lavozdegalicia.es/coruna/2011/04/02/0003_201104H2C8996.htm.

URL:<http://www.laopinioncoruna.es/sociedad/2011/08/06/hospital-modelo-estrena-mamografo-digital-tomosintesis/521064.html>.

Discusión

El cribado con la mamografía sigue siendo la principal medida para evitar la mortalidad por cáncer de mama⁴⁶, si bien este efecto está sometido a discusión^{25,47}. A pesar de su elevada sensibilidad (entre un 85% y 95%) y especificidad (superior al 90%)⁴⁸, al aplicarse a un elevado número de mujeres produce un número importante de falsos negativos y de falsos positivos que ocasionan ansiedad, intervenciones innecesarias y sobrediagnósticos a lo que hay que añadir los efectos de la radiación y las molestias por la compresión mamaria. Estas limitaciones son más acusadas en las situaciones en las que el tejido mamario presenta elevada densidad que además tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer⁴⁹.

La tomosíntesis ha suscitado interés como tecnología alternativa tanto para el cribado como diagnóstico del cáncer de mama, por lo que se consideró adecuada la realización de una revisión sistemática sobre la misma a pesar del corto tiempo transcurrido desde la más reciente. Los resultados de este estudio han confirmado ese interés dado el importante incremento de artículos publicados sobre este tema, uno de ellos con un elevado tamaño muestral respecto a los trabajos previos, identificándose además un gran número de estudios en marcha.

Ninguno de los artículos incluidos en esta revisión se realizó con mujeres incluidas en cribado poblacional de cáncer de mama, por lo que habrá que esperar los resultados de los estudios en marcha, especialmente los proyectos *Tomosynthesis in the Oslo Breast Cancer Screening Program* (DBT) y *Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial* (MBTST) y con resultados concluyentes en 2015 y 2016; con anterioridad se esperan resultados del proyecto TOMMY⁵⁰ pero no permite la comparación directa de tomosíntesis y mamografía digital, al igual que en el trabajo de Mitchell *et al.*³³ El estudio en Malmö con 15.000 mujeres compara la mamografía y la tomosíntesis mientras que el estudio de Oslo con 25.000 mujeres compara los resultados de la mamografía digital y la combinación de mamografía y tomosíntesis. Resultados preliminares de este último estudio⁵¹ indican que la combinación de mamografía y tomosíntesis con dos proyecciones en los cribados aumentaría la detección de cánceres, permitiendo la detección de los más invasivos.

En el diagnóstico del cáncer de mama, los resultados de esta revisión mostraron una gran variabilidad tanto en la sensibilidad (rango entre 69% y 100%) como en la especificidad (rango entre 54% y 100%), aumentando la sensibilidad a medida que descendía el porcentaje de cánceres en la población en estudio, es decir más próximos a la situación de cribado, no

siendo tan clara esta evolución respecto a la especificidad. Se encontraron resultados significativamente mejores en cuanto a sensibilidad para la tomosíntesis en comparación con la mamografía digital en dos estudios^{36,38}, si bien tenemos que tener en cuenta que el segundo de ellos fue un estudio casos y controles con sobreestimación del efecto. La mayoría de los estudios presentaron aceptables CPP, llegando a considerarse pruebas excelentes en dos trabajos entre los que se incluyó el de mayor tamaño muestral. En cuanto al CPN, los estudios alcanzaron valores entre buenos y excelentes, confirmando a la prueba una alta capacidad para descartar la enfermedad, lo cual la convertiría en una prueba de confirmación diagnóstica. Su ámbito de uso sería, por tanto, en situaciones con alta probabilidad de cáncer de mama en las que es preciso descartarlo con seguridad realizando la biopsia en casos seleccionados.

El trabajo más completo, Michell *et al.*³³, con un tamaño suficientemente grande presentó unos buenos resultados con sensibilidad del 80%, especificidad del 96% y buenos VP y CP. No obstante, la lectura de las imágenes no fue ciega, pues al interpretar la tomosíntesis se conocían previamente los resultados de la mamografía convencional o digital, lo que nos llevaría a sobreestimar la validez diagnóstica de la tomosíntesis. Además, la comparación con la mamografía digital sin embargo no fue directa, comparándose el AUC conjunto de la tomografía, mamografía digital y mamografía convencional con respecto a la combinación de mamografía digital más convencional o convencional sola. Este diseño no permitió identificar qué parte de la mejora diagnóstica era achacable a la tomosíntesis. Sin embargo, la reciente revisión de Houssami *et al.*⁵² indicaba que, por un lado, la tomosíntesis con una sola proyección no mejoraba los resultados mamografía digital, pero sí con dos proyecciones, y que la combinación de mamografía y tomosíntesis mejoraba los resultados. El trabajo de Ciatto *et al.*⁵³ indicó igualmente, que la integración de dos dimensiones y tres dimensiones mejoraba la detección de cáncer de mama y reducía las rellamadas, aunque como indican, son necesarios ensayos clínicos para evaluar los resultados de esta técnica combinada en el cribado. En este sentido, para la interpretación combinada de imágenes, la FDA ha aprobado recientemente un equipo⁵⁴ que permitiría, para cada proyección, una única exposición de la que se obtiene una imagen tridimensional de la tomosíntesis y una imagen de síntesis bidimensional.

Una de las posibles ventajas de la tomosíntesis, sería sus resultados en imágenes correspondientes a mamas con tejido glandular denso, dado que la mamografía presenta peores resultados en estas imágenes²⁹. De esta manera, el trabajo de Wallis *et al.*⁴¹, realizado exclusivamente con mamas densas, mostró un AUC significativamente mayor para la tomosíntesis, pero sólo cuando se usaron dos proyecciones, no hallándose diferencias con una proyección.

En el lado opuesto, la tomosíntesis presenta limitaciones en el diagnóstico de las microcalcificaciones. Este fue el motivo por el que en tres trabajos se excluyeron a las mujeres que presentaran este tipo de lesiones, lo que podría haber sobreestimado la validez de la tomosíntesis. Al contrario de lo que cabría esperar, la tomosíntesis no mostró diferencias significativas respecto a la mamografía con comprensión (tanto con una como con dos proyecciones), prueba de elección para la detección de estas lesiones, existiendo, en general, una alta concordancia entre ambas pruebas.

Limitaciones

En general, los resultados deberían interpretarse con cautela debido a la baja calidad de los trabajos originales. Los artículos incluidos tuvieron un nivel de evidencia no superior a II. Se trató de estudios con un pequeño número de efectivos, por lo que los parámetros calculados por los autores presentaron unos amplios intervalos de confianza que en la práctica dificultaría tanto la extrapolación de los resultados como la posibilidad de hallar diferencias entre la tomosíntesis y la mamografía digital, debido al bajo poder estadístico. Además, el espectro inadecuado de las pacientes y la utilización de un doble *gold standar* tienden a sobrestimar la validez de la tomosíntesis. Por otra parte, la importante pérdida de pacientes en varios trabajos que se traduciría en un sesgo cuyo sentido no podemos valorar.

La validez externa de la tomosíntesis estuvo limitada por la amplia heterogeneidad entre los estudios, con diferencias en las características de la población, configuración de los equipos y procedimientos de lectura empleados por los radiólogos. Se observaron diferencias en los resultados en función del radiólogo^{32,40}, aunque el efecto de su experiencia fue desigual. Mientras que en algunos estudios realizados con radiólogos experimentados^{34,42} no se obtuvieron mejores resultados que en el resto, en el trabajo de Wallis *et al.*⁴¹ se observó una mejora de la tomosíntesis respecto a la mamografía digital en los radiólogos con menos experiencia pero no en los más experimentados.

Otra fuente de variabilidad vino dada por los equipos y su configuración, en unos casos tomógrafos comercializados y en otros prototipos. Las diferentes características de los equipos utilizados en los estudios podría haber tenido efecto en los resultados, pero al menos lo podemos descartar en lo referente a estudios en los que las mujeres procedían de cribados, dado que todos ellos emplearon equipos comerciales del mismo fabricante. La madurez de los equipos no es, al menos, el factor más importante en cuanto a la heterogeneidad de los resultados, dado que se produjo tanto en los trabajos realizados con equipos comerciales como en los que utilizaron prototipos.

Seis de los trabajos contaron con el apoyo de la industria: en 3 los resultados eran significativamente mejores para la tomosíntesis, en dos no se observaban diferencias y en uno no se dieron resultados de la comparación. Se cumplieron los aspectos formales del consentimiento informado, pero hubiera sido deseable la indicación del seguimiento de las recomendaciones⁵⁵ sobre este consentimiento en la investigación en radiodiagnóstico, dado que es preciso mejorar la información dada a los pacientes^{56,57}.

Dentro de las posibles limitaciones de nuestra revisión sistemática, en primer lugar y debido a la elevada heterogeneidad de los trabajos, no se consideró adecuada la realización de un metaanálisis, que podría haber proporcionado valores más sencillos de interpretar, así como la valoración del posible sesgo de publicación. Por otro lado, aunque asumimos la mayor probabilidad de publicación de los trabajos con resultados positivos, consideramos poco probable el sesgo de selección en nuestra revisión, ya que no se establecieron limitaciones en cuanto al idioma de publicación y la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Consecuencias e implicaciones prácticas

Los resultados sugieren que la tomosíntesis con una proyección no es superior a la mamografía digital con dos. Al descartarse la opción de una proyección desaparecería el posible beneficio de la tomosíntesis sobre la mamografía consistente en la disminución de las molestias para la mujer¹ al realizar una única compresión mamaria. Los resultados de los trabajos con dos proyecciones fueron más prometedores. No obstante, es preciso tener en cuenta las limitaciones metodológicas de los tres estudios que mostraron esta superioridad. En el trabajo de *Michell et al.*³³ (que comparó la combinación de mamografía y tomosíntesis respecto a la mamografía), los resultados podrían estar sobreestimados al no estar cegada la lectura de la tomosíntesis respecto a la mamografía, mientras que *Rafferty et al.*⁴⁰ y *Wallis et al.*⁴¹ presentaron sesgos importantes por pérdidas en el seguimiento de las pacientes. Además, la realización de dos proyecciones, tal como se indicó en el trabajo de *Wallis et al.*⁴¹, aumentaría el tiempo de lectura desde 67 segundos empleados en la mamografía digital hasta los 124 para la tomosíntesis con dos proyecciones. Otros trabajos mostraron igualmente un aumento tanto en el tiempo de captura de imágenes como de lectura, desde los 45 segundos de la mamografía digital a los 91 de la tomosíntesis con dos proyecciones⁵¹. El impacto que este aumento en el tiempo de lectura podría ocasionar en el proceso diagnóstico sería elevado, estando por determinar en qué medida podría compensarse por la posible disminución del número de llamadas (puesta de manifiesto en uno de los tres trabajos que analizó este resultado),

el descenso de pruebas complementarias y el uso de otras alternativas como el uso combinado de tomosíntesis y mamogramas de síntesis en dos dimensiones.

Antes de considerar su incorporación en los sistemas sanitarios, es necesaria la valoración de los aspectos económicos. Además del coste de adquisición de los equipos y el desconocimiento del coste-efectividad, habrá que tener en cuenta que en los centros en los que se dispone de mamógrafos digitales disminuirían los costes de adquisición, al tener la posibilidad de adaptación de los equipos existentes en función de sus posibilidades de evolución. El hecho de que la tomosíntesis no sea cubierta por el Medicare u otros seguros privados puede ser expresión de estas incertidumbres.

Los resultados de la presente revisión fueron concordantes con las conclusiones del informe de consenso de ECRI, que valoró como muy bajo su posible impacto clínico, intermedio en cuanto a su uso y alto en cuanto a costes y procesos⁴⁴.

Conclusiones

1. Los estudios sobre validez diagnóstica de la tomosíntesis por lo general fueron de una calidad baja con riesgo de sesgo alto debido a problemas en la selección, doble prueba de referencia y pérdidas, así como limitaciones en su aplicabilidad por la selección de las pacientes.
2. No disponemos de estudios concluyentes sobre la validez diagnóstica de la tomosíntesis en el cribado de cáncer de mama.
3. Los estudios sobre la validez diagnóstica mostraron que la tomosíntesis podría ser una prueba útil para descartar la enfermedad (nivel de evidencia II).
4. Los resultados sugieren que la tomosíntesis con una proyección no tiene una validez diagnóstica superior a la mamografía digital pero si con dos (nivel de evidencia II).
5. La combinación de mamografía y tomosíntesis aumentó la validez diagnóstica (nivel de evidencia II).
6. Los resultados en cuanto a reducción de las rellamadas no fueron concluyentes (nivel de evidencia II).

Recomendaciones

1. No podemos hacer recomendaciones sobre la validez diagnóstica de la tomosíntesis digital en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama dado que no se localizó ningún estudio sobre la tomosíntesis aplicada al cribado y el nivel de evidencia en el diagnóstico era bajo (II).
2. Será necesario revisar la situación tras la finalización de los estudios en curso con previsión de resultados concluyentes para 2016.
3. Además de los estudios sobre validez y efectividad diagnóstica, es preciso avanzar en el conocimiento en aspectos como seguridad, coste-efectividad, estandarización de la técnica en cuanto a equipamiento y procedimientos así como comparación con otras técnicas diagnósticas como los ultrasonidos.

Referencias

1. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med Phys.* 2013;40:014301.
2. Van Engen R, Bosmans H, Bouwman R, Dance D, Heid P, Lazzari B, *et al.* Protocol for the quality control of the physical and technical aspects of digital breast tomosynthesis systems. Draft version 0.10. February 2013. Nijmegen: European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services; 2013. 58 p.
3. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part II. Image reconstruction, processing and analysis, and advanced applications. *Med Phys.* 2013;40:014302.
4. Tingberg A. X-ray tomosynthesis: a review of its use for breast and chest imaging. *Radiat Prot Dosimetry.* 2010;139:100-7.
5. Diekmann F, Bick U. Breast tomosynthesis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011;32:281-7.
6. 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.
7. Hologic: Tomosynthesis digital Mammography bone densitometry breast biopsy mini C-Arm prenatal gynecological diagnostic/surgical [Internet]. Hologic; c2012. Breast tomosynthesis - Selenia Dimensions; [cited 2013-07-04]; [1 screen]. URL: <http://www.hologic.com/en/breast-imaging/selenia-dimensions-tomosynthesis>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6HrIi6tsf>)
8. Smith A. The use of breast tomosynthesis in a clinical setting [Internet]. Bedford, MA: Hologic. [cited 2013-07-04]. URL: http://www.hologic.com/data/WP-00060-Rev2_June2012-TomoWhite Paper.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6HrO1PV2I>)
9. Hologic: Tomosynthesis digital Mammography bone densitometry breast biopsy mini C-Arm prenatal gynecological diagnostic/surgical [Internet]. Hologic; c2012. Tomosynthesis technology and other product innovations at the European Congress of Radiology in Vienna 2013; [cited 2013-07-04]; [2 screens]. URL: <http://bit.ly/1fp9Rt9>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6HrPqFQeX>)

10. Rodríguez Carenas D. Con una mejor obtención de imágenes, la tomosíntesis llega para quedarse. *Diario Médico* [Internet]. 2010 Sep 22 [cited 2013-07-04]. URL: <http://bit.ly/Mrz5u3>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6HrQPZU6E>)
11. 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]. 2011 Mar 15 [cited 2013-07-04]. URL: http://www.tauli.cat/tauli/cat/professionals/ServeisNoAssistencials/CCC/Gabinet_Prensa/attach/NP_RaMaMa_mamo3D_CAST_web.pdf (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6HsWyt1GT>)
12. Iared W, Shigueoka DC, Torloni MR, Velloni FG, Ajzen SA, Atallah AN, *et al.* Comparative evaluation of digital mammography and film mammography: systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J.* 2011;129:250-60.
13. Houssami N, Given-Wilson R, Ciatto S. Early detection of breast cancer: overview of the evidence on computer-aided detection in mammography screening. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009;53:171-6.
14. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coords. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del 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.
15. Rafferty E. Digital mammography: novel applications. *Radiol Clin North Am.* 2007;45:831-43.
16. Venkataraman S. Breast imaging: mammography and ultrasonography. In: Uptodate. Rose, BD (Ed). UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer; 2010 [cited 2013-07-04]. URL: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=screenin/11096&selectedTitle=1%7E150&source=search_result
17. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, *et al.* High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is high accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J.* 2006;12:309-23.

18. Tafra L, Cheng Z, Uddo J, Lobrano MB, Stein W, Berg WA, *et al.* Pilot clinical trial of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. *Am J Surg.* 2005;190:628-32.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. [cited 2013-07-11]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/43413/43413.pdf>. (Archived by WebCite at <http://www.webcitation.org/5vz8GLaXM>)
20. 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.
21. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer: The invasive carcinomas. In: UpToDate. Rose, BD (Ed). UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer; 2010 [cited 2013-07-04]. URL: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn/7091&selectedTitle=1%7E150&source=search_result. (Archived by WebCite at <http://www.webcitation.org/5w9D5Zmhp>)
22. Boyle P, Levin B, (eds). World cancer report 2008. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008 [cited 2013-07-04]. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>. (Archived by WebCite at <http://www.webcitation.org/5w0V3eALT>)
23. Maxwell AJ, Ridley NT, Rubin G, Wallis MG, Gilbert FJ, Michell MJ. The Royal College of Radiologists Breast Group breast imaging classification. *Clin Radiol.* 2009;64:624-7.
24. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010; 21(Suppl 3):30-6.
25. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(1):CD001877.
26. 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 [cited 2013-

- 07-11]. 76 p. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AETSA 2010/2-6. URL: http://www-csalud.dmsas.sda.sas.junta-andalucia.es/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2010_2-6_Tomosintesis.pdf
27. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin.* 2010;135:507-11.
 28. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic review of interventions* Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaborations; 2011 [updated 2011 mar; cited 2013-07-11]. URL: http://www.cochrane.org/sites/default/files/uploads/handbook/Handbook-510pdf_Ch08_RiskOfBias.pdf
 29. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The guidelines manual* [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006 [cited 2013-07-04]. URL: <http://www.nice.org.uk>
 30. 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.
 31. 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.
 32. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Tuttobene P, Fanto' C, Valentini M, *et al.* Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:267-71.
 33. Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP, *et al.* A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol.* 2012;67:976-81.
 34. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G, Monetti F, *et al.* One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol.* 2012;22:539-44.
 35. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, Henrichsen 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. *Am J Roentgenol.* 2013;200:291–8.
36. Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, Berclaz G, Ciriolo 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. *Am J Roentgenol.* 2013;200:226–31.
 37. Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, *et al.* Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012;53:524–9.
 38. Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S, *et al.* Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol.* 2012;85:1074–82.
 39. Gennaro G, Toledano A, di Maggio C, Baldan E, Bezzon E, La Grassa M, *et al.* Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study. *Eur Radiol.* 2010;20:1545–53.
 40. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern 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.
 41. 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.
 42. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnema-Moghadam S, Klein KA, Jeffries DO, Pinsky RW, *et al.* Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology.* 2012;262:61–8.
 43. U.S. National Institutes of Health: ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine; Search of: tomosynthesis-List Results - ClinicalTrials.gov [cited 2013-07-04]. URL:[http://clinicaltrials.gov/ct2 / results?term=tomosynthesis](http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tomosynthesis). (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6HsXvhIp5>)
 44. ECRI Institute. Digital breast tomosynthesis for screening and diagnosis of breast cancer. Plymouth: ECRI Institute; 2009.

45. Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT). Breast tomosynthesis: a breast cancer screening tool [Internet]. Birmingham: EuroScan International Network; 2009 [cited 2013-06-28]. URL: <http://euroscan.org.uk/> (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6I3LJS3U2>).
46. National Cancer Institute: Comprehensive Cancer Information - National Cancer Institute [Internet]. National Cancer Institute. Breast Cancer Screening (PDQ®) - National Cancer Institute; [updated 2013-06-21; cited 2013-07-04]; [8 screens]. URL: <http://www.cancer.gov/cancer-topics/pdq/screening/breast/healthprofessional/page1>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6HsaRaUkV>)
47. Wise J. Screening has not reduced deaths from breast cancer, study shows. *BMJ*. 2013;346:f3780.
48. Márquez Cruz MD, Márquez Calderón S. Rendimiento diagnóstico de la mamografía digital en el cribado del cáncer de mama. Sevilla; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2009. 101 p. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AETSA 2007/09.
49. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, *et al*. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:227-36.
50. National Institute for Health Research Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre. TOMMY trial: A comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme [Internet]. Southampton: Health Technology Assessment Programme; 2012 [cited 2013-07-11]. 27 p. URL: <http://www.hta.ac.uk/protocols/200900220182.pdf>
51. 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;267:47-56.
52. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast*. 2013;22:101-8.
53. 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;14:583-9.

54. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Selenia Dimensions 3D System - P080003/S001 [Internet]. Silver Spring: FDA. [updated 2013-06-23; cited 2013-08-30]; [1 screen]. URL: <http://www.fda.gov/Medical-Devices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm353734.htm>. (Archived by Web-Cite® at <http://www.webcitation.org/6JFs43TC8>)
55. Reiman RE. Informed consent in human research: what to say and how to say it. *Health Phys.* 2013;104(2 Suppl 1):S17-22.
56. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA.* 2004;292:1593-601.
57. Cohn E, Larson E. Improving participant comprehension in the informed consent process. *J Nurs Scholarsh.* 2007;39:273-80.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

OID 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. (cancer* or tumor?r? or neoplasm* or carcinom* or malign*).ti,ab.
6. (breast or mamma).ti,ab.
7. ((cancer* or tumor?r? or neoplasm* or carcinom* or malign*) and (breast or mamma)).ab,ti.
8. 1 or 4
9. 7 or 8
10. tomography, x-ray computed/ or imaging, three-dimensional/
11. Radiographic Image Enhancement/
12. tomosynthes*.ti,ab.
13. 10 or 11 or 12
14. 9 and 13
15. exp Mammography/
16. (mammography adj3 digital).ti,ab.
17. 15 or 16
18. 14 and 17
19. exp “Sensitivity and Specificity”/
20. Observer Variation/
21. (sensitivity or specif* or (value adj3 (predictive or positiv* or negativ* or false or true))).ti,ab.
22. (precision or likelihood or “ROC Curve” or “variation observer”).ti,ab.
23. 19 or 20 or 21 or 22
24. 18 and 23
25. limit 24 to (addresses or autobiography or bibliography or biography or clinical conference or comment or congresses or “corrected and re-published article” or dictionary or directory or duplicate publication or editorial or historical article or in vitro 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)

26. 24 not 25
27. limit 26 to yr="2000-Current"
28. limit 27 to (english or french or italian or portuguese or spanish)
29. limit 28 to (clinical trial, all or comparative study or meta analysis or multicentre study or "review" or systematic reviews)
30. limit 28 to evaluation studies
31. 29 or 30
32. limit 28 to in process
33. 31 or 32
34. limit 33 to yr="2010-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 'computer assisted tomography'/de OR 'computer assisted tomography'/exp OR 'three dimensional imaging'/exp
- #6 tomography:ab,ti OR (tomograph* NEAR/3 scan*):ab,ti OR (cat NEAR/3 scan*):ab,ti
- #7 imag*:ab,ti AND three\$dimensional:ab,ti
- #8 #5 OR #6 OR #7
- #9 'mammography'/exp
- #10 mammilosophy:ab,ti OR mastography:ab,ti OR (mammography NEAR/3 digital):ab,ti
- #11 #9 OR #10
- #12 #8 AND #11
- #13 'screening'/de OR 'cancer screening'/exp OR 'early diagnosis'/exp
- #14 screening:ab,ti OR diagnos*:ab,ti OR detect*:ab,ti
- #15 #13 OR #14
- #16 #12 AND #15
- #17 'sensitivity and specificity'/exp OR sensitivity:ab,ti OR specifi*:ab,ti
- #18 'observer variation'/exp OR (observer NEAR/3 variation):ab,ti
- #19 'receiver operating characteristic'/exp OR (roc:ab,ti AND next:ab,ti AND curve:ab,ti)
- #20 'diagnostic error'/exp OR (value NEAR/3 (predictive OR positiv* OR negativ* OR fals* OR true)):ab,ti
- #21 precission:ab,ti OR likelihood:ab,ti
- #22 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21

#23 #22 AND #16 AND #4 AND #1

#24 #23 AND [medline]/lim

#25 #23 NOT #24

#26 #25 AND [2010-2013]/py

WEB OF SCIENCE

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. (#4 AND #3) AND Language=(English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish)
7. (#6) AND Language=(English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Review)
8. (#6) AND Language=(English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Review) Refined by: Publication Years=(2012 OR 2011 OR 2010 OR 2013)

PUBMED

1. "Breast Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/radiography"[Mesh]
2. "Mass Screening"[Mesh]
3. Early Detection of Cancer"[Mesh]
4. cancer OR tumor OR neoplasma OR carcinoma OR malig[Title/Abstract]
5. (breast or mamma[Title/Abstract])
6. "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] AND "Imaging, Three-Dimensional"[Mesh]
7. "Radiographic Image Enhancement"[Mesh]
8. tomosynthesis[Title/Abstract]
9. "Mammography"[Mesh]
10. "Sensitivity and Specificity"[Mesh]
11. "Observer Variation"[Mesh]
12. (sensitivity or specifi* or (value (predictive or positiv* or negativ* or false or true))) [Title/Abstract]

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), ECRI, NICE y *American Cancer Society*.

Anexo 2. Diagrama de recuperación de artículos



