



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Máster universitario oficial en Asistencia e investigación sanitaria

ESPECIALIDAD: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Curso académico 2015-2016

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**Efectividad de la mamografía con
tomosíntesis en el cribado de cáncer de
mama**

Revisión sistemática

Ana Rodríguez Pan

20 de junio de 2016

Directora del trabajo:

- María Sobrido Prieto

Contenido

| | |
|--|----|
| ÍNDICE DE ACRÓNIMOS..... | 4 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 5 |
| RESUMEN | 6 |
| RESUMO | 7 |
| ABSTRACT | 8 |
| I. Introducción | 9 |
| I.1. Antecedentes..... | 9 |
| I.2. Formulación de la pregunta de estudio | 13 |
| II. Metodología | 14 |
| II.1. Criterios de inclusión y exclusión | 14 |
| II.2. Estrategia de búsqueda | 14 |
| II.3. Gestión de la bibliografía..... | 16 |
| II.4. Definición de variables de estudio | 16 |
| II.5. Extracción de datos | 17 |
| II.6. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios | 18 |
| III. Resultados | 19 |
| III.1. Resultados de las revisiones sistemáticas..... | 19 |
| III.2. Resultados de los estudios originales..... | 23 |
| III.2.1.- Resumen de los estudios incluidos..... | 27 |
| III.2.2.- Nivel de evidencia..... | 32 |
| III.2.3.- Resumen de las principales variables..... | 32 |
| III.3. Resumen de los ensayos poblacionales | 34 |

| | |
|--|----|
| IV. Discusión | 35 |
| V. Conclusiones | 38 |
| VI. Agradecimientos | 39 |
| BIBLIOGRAFÍA | 40 |
| ANEXOS | 43 |
| ANEXO I: Selección de revisiones sistemáticas | 43 |
| ANEXO II: Selección de artículos originales | 44 |
| ANEXO III: Clasificación de los niveles de evidencia | 49 |

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

| | |
|------|--------------------------------------|
| NCI | Instituto nacional de cáncer. EEUU. |
| MDCC | Mamografía digital de campo completo |
| FFDM | Full field digital mammograph |
| CE | Conformidad europea |
| FDA | Food and Drug Administration |
| VPP | Valor predictivo positivo |
| RS | Revisión sistemática |
| OML | Proyección mediolateral oblicua |
| CC | Proyección craneocaudal |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla I. Variables de interés. | 17 |
| Tabla II. Resultados RS de García-Leon FJ..... | 19 |
| Tabla III. Resultados de RS: Technol Eval Cent Assess Program | 21 |
| Tabla IV. Resumen de RS. | 22 |
| Tabla V. Artículos originales seleccionados. | 23 |
| Tabla VI. Resumen de las principales variables de los estudios originales. | 26 |
| Tabla VII. Resumen de los principales ensayos poblaciones | 34 |

RESUMEN

Objetivos: El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la efectividad de la tomosíntesis en el cribado de cáncer de mama comparándola con la mamografía digital convencional.

Metodología: Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y artículos originales en las bases de datos de Medline, Embase, Dare, Cinahl y Scopus. Las variables de análisis escogidas fueron la tasa de detección de cáncer, la tasa de rellamadas y otras variables de interés en el diagnóstico como el valor predictivo positivo.

Resultados: Se obtuvieron dos revisiones sistemáticas que apuntaban un posible beneficio en el uso de la tomosíntesis pero sin llegar a obtener resultados concluyentes para el screening. Los artículos originales seleccionados fueron nueve, dos grandes ensayos poblaciones europeos y siete estudios retrospectivos americanos. En seis de estos estudios se demostró un incremento en la tasa de detección de cáncer y una reducción en la tasa de rellamadas con el uso de la tomosíntesis. No obstante, los resultados son heterogéneos ya que el cribado es diferente según los países de estudio y ninguno de ellos realizó seguimiento de los cánceres de intervalo.

Conclusiones: A pesar de la evidencia positiva para la tomosíntesis es necesario realizar más estudios prospectivos con adecuado seguimiento de las pacientes negativas e investigar la posibilidad de reducir la dosis de radiación.

Palabras clave: Breast neoplasms, tomosynthesis, screening.

RESUMO

Obxectivos: O obxectivo desta revisión sistemática é determinar a efectividade da tomosíntese no cribado de cancro de mama comparándoa coa mamografía dixital convencional.

Metodoloxía: Levouse a cabo unha busca bibliográfica de revisións sistemáticas e artigos orixinais nas bases de datos de Medline, Embase, Dare, Cinahl y Scopus. As variables de análise escollidas foron a taxa de detección de cancro, a taxa de rechamadas e outras variables de interese no diagnóstico como o valor predictivo positivo.

Resultados: Obtivéronse dúas revisións sistemáticas que sinalaban un beneficio potencial no uso da tomosíntese pero sen chegar a obter resultados concluíntes no cribado. Os artigos orixinais seleccionados foron nove, dous grandes ensaios poblacionais europeos e sete estudos retrospectivos americanos. En seis destes estudos amosouse un aumento na taxa de detección de cancro e unha redución na taxa de rechamadas co uso da tomosíntese. Con todo, os resultados son heteroxéneos xa que o cribado é diferente segundo o país de estudo e ningún deles realizou o seguimento dos cancros de intervalo.

Conclusións: A pesar da evidencia positiva para a tomosíntese é necesario realizar máis estudos prospectivos con adecuado seguimento das pacientes negativas e investigar a posibilidade de reducir a dose de radiación.

Palabras clave: Breast neoplasms, tomosynthesis, screening.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this review is to determine the tomosynthesis effectiveness in breast cancer screening and to compare it with conventional digital mammography.

Methods: We carried out a literature search for systematic reviews and original items in the following databases: Medline, Embase, Dare, CINAHL and Scopus. We analyzed the following variables: cancer detection rate, recall rate and other variables of interest as positive predictive value.

Results: We obtained two systematic reviews that pointed a potential benefit in using tomosynthesis but without conclusive results for screening. We selected nine original articles, two large European trials and seven American retrospective studies. Tomosynthesis showed an increase in cancer detection rate and a reduction in recall rate in six studies. However, the results are heterogeneous because screening was performed in different countries and none of them studied interval cancers.

Conclusions: There is a positive evidence for the tomosynthesis. However further prospective studies are needed with adequate follow-up of negative patients and investigate the possible dose reduction.

Keywords: Breast neoplasms, tomosynthesis, screening.

I. Introducción

I.1. Antecedentes

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales. Aunque existe controversia ⁽¹⁾, los programas de diagnóstico precoz siguen siendo la principal medida preventiva para disminuir su mortalidad. Varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia, capaz de disminuir la mortalidad por cáncer de mama hasta en un 30% ⁽²⁾. En España el programa de cribado se aconseja en mujeres asintomáticas de 50-69 años aunque en algunas comunidades autónomas incluyen también a las mujeres de 45 - 49 años⁽³⁾.

La mamografía es la técnica básica para el screening de mama. Tiene una elevada sensibilidad (85-95%) y especificidad (90%)⁽³⁾, no obstante tiene también falsos positivos y negativos. El instituto nacional de cáncer de EEUU (NCI) señala que aproximadamente el 20 % ⁽⁴⁾ de los cánceres no son diagnosticados. Probablemente el factor que más influye en su sensibilidad es la densidad mamaria, está demostrado que la sensibilidad de la mamografía disminuye hasta en un 30-48 % en las mamas densas en comparación con las mamas adiposas⁽⁵⁾.

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) ⁽⁶⁾ 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) y la posibilidad de evolución tecnológica.

La tomosíntesis de mama se ha desarrollado a partir de la mamografía digital como una alternativa o complemento. Obtuvo la *Conformidad Europea (CE)* en 2008, fue aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* en el año 2011 y está instalada en muchos

centros sanitarios de España⁽³⁾. El fundamento de esta técnica es la reconstrucción cuasi-tridimensional (volumen o voxel) de un objeto a partir de múltiples proyecciones. Mediante la combinación de varias imágenes mamográficas se reconstruye la mama obteniéndose una imagen pseudo-tridimensional que permite disminuir la superposición de tejidos. La mama es estudiada tras la rotación del tubo de rayos X, las imágenes obtenidas en cada plano son diferentes y proporcionarán información adicional de la localización espacial en el eje Z (Figura1).

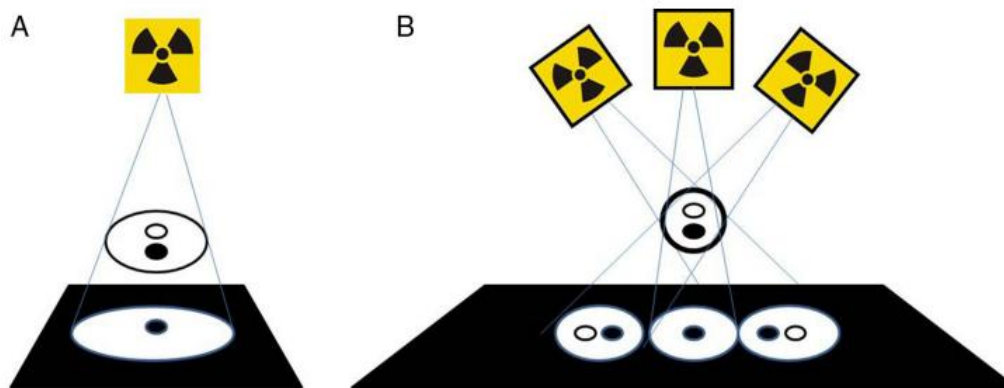


Figura 1. En la mama existen dos lesiones superpuestas (blanca y negra). En el estudio mamográfico convencional (A) una de ellas permanece oculta por la otra y sólo seremos capaces de discernir la de color negro. Mediante tomosíntesis (B) se discriminan espacialmente ambas lesiones y son visibles por separado en la imagen final.

El equipo se compone de una columna fija y una unidad de procesamiento de las imágenes (Figura 2). 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 estudio. 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. Las imágenes son procesadas informáticamente para hacer una reconstrucción digital de la mama en tres dimensiones.



Figura 2. Mamógrafo digital con tomosíntesis. Selenia dimensions Hologic®

La tomosíntesis puede ser utilizada como técnica adicional a la mamografía digital lo que requiere una segunda exposición a la radiación: modo COMBO. El reto de la tomosíntesis es conseguir una calidad de imagen que aporte máximos beneficios clínicos con una dosis de radiación limitada. Los estudios de tomosíntesis se encuentran diseñados de forma que la suma de dosis sea equivalente a la de una mamografía convencional.

Para el análisis de las imágenes se han desarrollado aplicaciones que permiten analizar la textura del parénquima y tejido glandular, hacer observaciones numéricas y ayudar en el diagnóstico. Es especialmente interesante la posibilidad de obtener mamografías de síntesis a partir de la imagen en 3D. Se conoce como imagen 2D sintetizada (C-view) y permite reducir sustancialmente la dosis de radiación del estudio combinado, aproximadamente un 50-60%⁽⁷⁾.

Efectividad de la mamografía con tomosíntesis en el cribado de cáncer de mama

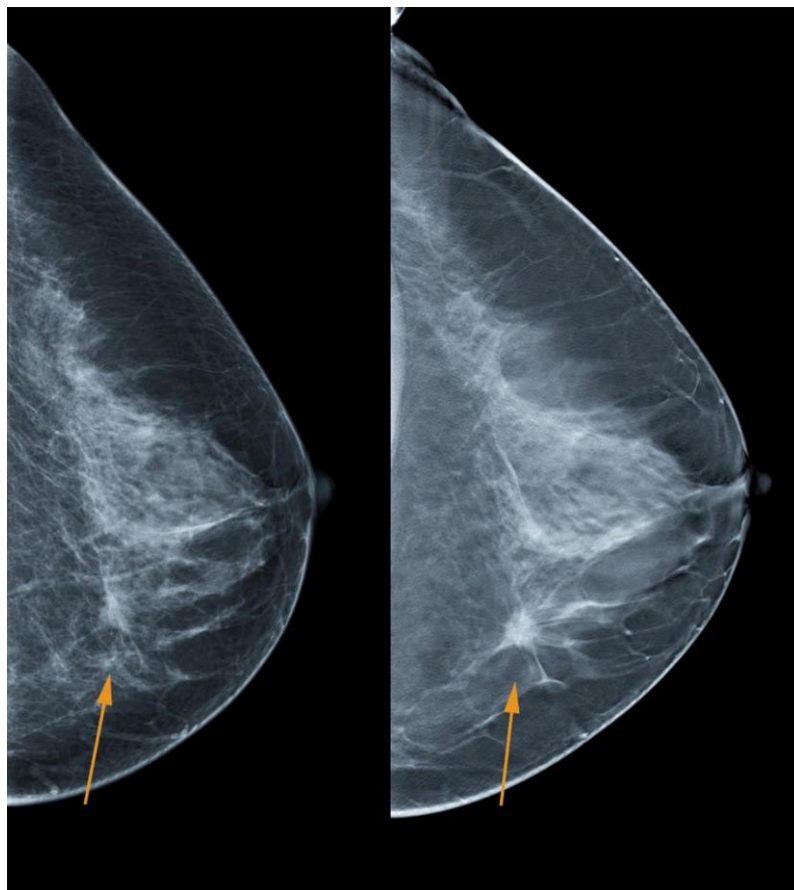


Figura 3. Mamografía digital 2D (izquierda). Tomosíntesis de mama (derecha). La flecha amarilla señala una imagen espiculada que resultó corresponder a un carcinoma de mama. La lesión es radiológicamente más evidente en la imagen con tomosíntesis.

Su potencial utilidad estaría relacionada con una mejora en la calidad de la imagen, traducida en un aumento de su validez diagnóstica (Figura 3).

Desde su aprobación por la FDA diversos estudios señalan los beneficios de la tomosíntesis en el diagnóstico del cáncer de mama. Se reconoce una sensibilidad y especificidad mayor en el contexto de las pacientes sintomáticas pero con respecto al cribado las revisiones sistemáticas realizadas hasta la fecha no han sido concluyentes.

Recientemente se han llevado a cabo grandes estudios que analizan la tomosíntesis en un contexto de screening poblacional. Esta revisión pretende actualizar los hallazgos de cara a valorar la inclusión de la tomosíntesis como técnica adicional en el cribado del cáncer de mama.

I.2. Formulación de la pregunta de estudio

Nuestro objetivo es conocer la eficacia de la mamografía con tomosíntesis como prueba diagnóstica en el screening de mama comparándola con la mamografía digital.

¿Cómo sería la técnica empleada?

II. Metodología

II.1. Criterios de inclusión y exclusión

Población de estudio

Mujeres asintomáticas de entre 45-69 años.

Tipo de intervención

Diagnóstico. Screening.

Comparación de la mamografía digital y la mamografía con tomosíntesis.

Se excluirán los estudios diagnósticos de pacientes sintomáticas.

Diseño de estudios

Revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis.

Ensayos clínicos. Estudios de casos y controles. Estudios de cohortes.

No se incluirán revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, estudios preliminares.

Cobertura idiomática

Inglés, español y portugués.

Cobertura cronológica

Debido a que la tomosíntesis fue aprobada por la FDA en el año 2011, incluiremos estudios desde ese año hasta la actualidad.

II.2. Estrategia de búsqueda

Revisiones sistemáticas

Consultamos las siguientes bases de datos:

Fecha: Abril 2016.

- Medline
 - o ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR Breast [title]) AND ("Mass Screening"[Mesh] or SScreening[TITLE]) AND Tomosynt*.

Efectividad de la mamografía con tomosíntesis en el cribado de cáncer de mama

- Límites: Systematic review.
- Humanos.
- Fecha: desde año 2011.
- Resultados: 3.
- Embase
 - Tomosynthesis AND screening
 - Límites: systematic review (EBM-evidence based medicine).
 - Fecha: desde año 2011.
 - Resultados: 7
- DARE
 - Términos: tomosynthesis AND cancer screening.
 - Fecha: desde año 2011.
 - Resultados: 1

Artículos originales

Consultamos las siguientes bases de datos:

Fecha: abril 2016.

- Medline
 - ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR Breast [title]) AND ("Mass Screening"[Mesh] OR SCreening[TITLE]) AND Tomosynt*.
 - Límites:
 - Ensayo clínico, estudio multicéntrico, estudio comparativo.
 - Fecha: desde junio 2013.
 - Resultados: 12.
- Cinahl
 - Breast tomosynthesis AND screening.
 - Límites
 - Publicaciones académicas.
 - Fecha: desde junio 2013.

Efectividad de la mamografía con tomosíntesis en el cribado de cáncer de mama

- Resultados: 16
- Embase
 - (breast tomosynthesis AND screening).ti.
 - Límites:
 - Humanos. Ensayo clínico o estudio multicéntrico.
 - Fecha: desde año 2013.
 - Resultados: 3.
- Scopus
 - breast tomosynthesis AND screening [title].
 - Límites:
 - Medicine.
 - Article.
 - Fecha: desde año 2013.
 - Resultados: 24

II.3. Gestión de la bibliografía

Usando el gestor bibliográfico EndNote introducimos todas las referencias y eliminamos los duplicados. De estas referencias se ha analizado el título y resumen con el fin de conocer si se ceñían a los criterios establecidos.

El resultado de esta primera selección aparece en el ANEXO I: Selección de y en el

ANEXO II: Selección de artículos originales.

II.4. Definición de variables de estudio

Analizaremos la efectividad y seguridad de la tomosíntesis digital de mama en términos de precisión y/o validez de la prueba. Para ello valoraremos parámetros como son la tasa de detección de cáncer y la tasa de rellamadas y otros parámetros de interés como el valor predictivo positivo (VPP).

Efectividad de la mamografía con tomosíntesis en el cribado de cáncer de mama

II.5. Extracción de datos

La extracción de datos se realizó según una metodología sistemática, identificando en cada artículo las siguientes variables de interés (Tabla I).

| | |
|--|---|
| Tipo de estudio | Ensayo clínicos aleatorio (ECA). Estudios de casos y controles. Estudios de cohortes. |
| Número de participantes | Determinaremos si la muestra es adecuada |
| País | Nos dará una idea del acceso de la población a técnicas de screening |
| Intervención | Tomosíntesis en comparación con mamografía digital. Método sustitutivo o de apoyo. Número de vistas |
| Resultados como técnica diagnóstica | Tasa de rellamadas Tasa de detección de cáncer Otros hallazgos valorables |

Tabla I. Variables de interés.

II.6. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad de la evidencia científica se valoró mediante la escala de Sackett⁽⁸⁾ y la versión 2011 de “Oxford centre for Evidence-Based Medicine”⁽⁹⁾.

Estos sistemas permiten elaborar una jerarquía de importancia según el diseño de los estudios

En la versión actual de la escala de Oxford se distinguen una serie de filas que representan la serie de pasos que se deberían seguir en búsqueda de la mejor evidencia. Hacia el extremo izquierdo se encuentra la evidencia más fuerte y hacia la derecha la más débil.

Se pueden consultar en ANEXO III: Clasificación de los niveles de evidencia

III. Resultados

III.1. Resultados de las revisiones sistemáticas

Solamente dos RS cumplen con nuestros criterios establecidos:

Garcia-Leon FJ et al. ⁽³⁾

Se realiza una RS con 11 estudios originales para estimar y comparar la validez diagnóstica de la tomosíntesis y la mamografía digital (Tabla II). La calidad de los estudios fue baja, con riesgo de sesgo de selección y seguimiento y limitación para aplicar sus resultados. La sensibilidad de la tomosíntesis osciló entre 69-100% y la especificidad entre el 54-100%. El cociente de probabilidad negativo fue bueno, lo que la convertiría en una prueba de confirmación diagnóstica. La tomosíntesis con una proyección no fue superior a la mamografía digital con dos.

Los autores determinan que los resultados de la validez de la tomosíntesis en el diagnóstico del cáncer de mama no fueron concluyentes y que tampoco los hubo para usarla en el cribado.

| Nº pacientes | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | Cociente probabilidad + | Cociente probabilidad - |
|-----------------|--------------|---------------|---------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 2475 | 69-100% | 54-100% | 37.5- 98.3 | 82.1- 100 | Aceptable en la mayoría | Valor bueno o excelente. |

Tabla II. Resultados RS de García-Leon FJ.

Blue Cross Blue shield association ⁽⁴⁾

Se trata de un documento de evaluación tecnológica realizado por la BlueCross BlueShield Association. Se compara la mamografía digital con la tomosíntesis tanto en el contexto del screening como el de diagnóstico. Nos centraremos en el primero de ellos.

Se realiza un análisis no agrupado debido a que los resultados son heterogéneos (Tabla III).

Los más importantes son los estudios noruego: Skaane P⁽¹⁰⁾ e italiano: Ciatto S⁽¹¹⁾ de screening publicados en 2013. Se trata de ensayos grandes sobre población asintomática y sugieren que la tomosíntesis puede aumentar modestamente el número de cánceres detectados y disminuir los falsos positivos. Su efecto sobre la tasa de rellamadas es variable según los estudios.

Su mayor limitación es la pérdida de seguimiento de mujeres que resultaron negativas en el screening con la consiguiente subestimación de falsos negativos.

Los autores concluyen que la información actual sobre el uso de la tomosíntesis para el screening es insuficiente. Además en estados Unidos no sería aplicable debido a que no se usa la doble lectura como rutina.

Se necesitan por tanto estudios adicionales y ver su aplicabilidad en ciertos subgrupos según la edad y la densidad mamaria.

| Table. Detailed Study Outcomes | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|-----------------------------|
| Study | Imaging Modality | Sensitivity (%) (95% CI) | Specificity (%) (95% CI) | PPV (%) (95% CI) | NPV (%) (95% CI) | Dx Accuracy (%) (95% CI) |
| Screening | | | | | | |
| Skaane 2013 | Mammo | ~64 | | 29.1* | | |
| Interim analysis | Mammo + DBT | ~83 | | 28.5* (p=0.72) | | |
| Ciatto 2013 | Mammo | | | ~11% | | |
| | Mammo + DBT | | | ~19% | | |
| Rafferty 2013 | Study 1 Mammo | 65.5 | 84.1 | 42.9 | 93.0 | AUC: 82.1 |
| | Mammo + DBT | 76.2 | 89.2 | 56.2 | 95.4 | 89.4 (p<0.001) |
| | Study 2 Mammo | 62.7 | 86.2 | 47.3 | 92.1 | 82.8 |
| | Mammo + DBT | 78.7 | 84.5 | 50.1 | 95.3 | 89.5 (p<0.001) |
| Good 2008**; | Digital mammo | 88 | 60 | | | Λ [†] |
| Gur 2009, 2011 | DBT | 93 | 64 | | | 20.7 |
| | Digital mammo before DBT | 88 | 58 | | | 24.0 (p<0.01) |
| | Digital mammo + DBT | 93 | 72 | | | |
| Rose 2013 | | | | For recalls (BI-RADS 0) | | |
| | Digital mammo | | | 4.7% | | |
| | Digital mammo + DBT | | | 10.1% (p<0.001) | | |
| Haas 2013 | Digital mammo | | | | | |
| | Digital mammo + DBT | | | | | |

Tabla III. Recuperada de: Use of digital breast tomosynthesis with mammography for breast cancer screening or diagnosis. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ. 2014;28(6):1-6.

| Autor | N de estudios | Nivel de evidencia | Tipo de vistas | Conclusiones |
|---|------------------------|--|---|--|
| García-Leon, F.J. ⁽³⁾ | 11 estudios originales | 2 a RS de estudios diagnósticos de mediana calidad | Una (OML) ó dos proyecciones de tomosíntesis (OML + CC) <i>Con una proyección no es superior</i> | Excelente prueba de confirmación diagnóstica. Resultados no concluyentes para cribado de mama. |
| Blue Cross Blue shield association ⁽⁴⁾ | 6 estudios originales | 2 a RS de estudios diagnósticos de mediana calidad | Dos vistas con tomosíntesis sumadas a la mamografía digital (COMBO) | La información actual es insuficiente. Se necesitan estudios adicionales. |

Tabla IV. Resumen de RS.

En resumen (Tabla IV), las RS válidas para nuestro estudio no aportan información suficiente como para recomendar la tomosíntesis en el screening de mama.

El siguiente paso es analizar artículos originales publicados desde la última búsqueda realizada por las RS: Junio 2013.

III.2. Resultados de los estudios originales

Seleccionamos 9 artículos que cumplen con los criterios establecidos en el apartado de metodología (Tabla V).

Posteriormente se muestra un resumen de las principales variables de interés (Tabla VI).

| Referencia | Tipo de estudio | Nº participantes | País |
|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------|
| 1. Durand MA ⁽¹²⁾ | Casos y controles | 17955 | EEUU |
| 2. Friedewald ⁽¹³⁾ | Casos y controles | 454850 | EEUU |
| 3. Gilbert FJ ⁽¹⁴⁾ | ECA | 7060 | Reino Unido |
| 4. Greenberg JS ⁽¹⁵⁾ | Casos y controles | 77833 | EEUU |
| 5. Lång K ⁽¹⁶⁾ | ECA | 15000 7500 (primer resultado) | Suecia |
| 6. Lourenco AP ⁽¹⁷⁾ | Casos y controles | 25498 | EEUU |
| 7. McCarthy AM ⁽¹⁸⁾ | Casos y controles | 26299 | EEUU |
| 8. McDonald ES ⁽¹⁹⁾ | Casos y controles | 26299 | EEUU |
| 9. Sharpe RE ⁽²⁰⁾ | Casos y controles | 85852 | EEUU |

Tabla V. Artículos originales seleccionados.

| Referencia | Intervención | Tasa detección de cáncer | Tasa de rellamadas | Otros hallazgos |
|----------------------------------|---|---|---|---|
| 1. Durand MA ⁽¹²⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D COMBO) comparada con mamografía 2D. Dos vistas (CC y OML) Pacientes diferentes | Diferencias no estadísticamente significativas | Disminución tasa rellamadas: 37 % 7.8 % (2D + 3D) Vs 12.3 % (2D) | |
| 2. Friedewald SM ⁽¹³⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D COMBO) comparada con mamografía 2D Dos vistas (CC y OML) Pacientes diferentes | Aumento tasa detección de cáncer 6.4 % (2D + 3D) Vs 4.3 % (2D) | Disminución tasa rellamadas 9.1 % (2D + 3D) Vs 10.7 % (2D) | VPP para biopsia 29.2 % (2D + 3D) Vs 24.2% (2D) |
| 3. Gilbert FJ ⁽¹⁴⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D COMBO + Cview) comparada con mamografía 2D. Dos vistas (CC y OML) Lectura radiológica en dos fases. Mismas pacientes | | | Sensibilidad : 89% (2D + 3D) Vs 87% (2D) Especificidad 69% (2D + 3D) Vs 58% (2D) |

Efectividad de la mamografía con tomosíntesis en el screening de cáncer de mama

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|
| 4. Greenberg JS⁽¹⁵⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D COMBO) comparada con mamografía 2D. Dos vistas (CC y OML) Pacientes diferentes | Aumento tasa detección cáncer 28.6% | | VPP: Rellamada: 3D aumenta 53.3 % Biopsia: no hay diferencias |
| 5. Lång K⁽¹⁶⁾ | Mamografía con tomosíntesis en una única proyección (OML) comparada con mamografía 2D con dos vistas (CC y OML) y con una vista de cada técnica: tomosíntesis (OML) + 2D (CC) Misma paciente | Tasa detección de cáncer: -Tomosíntesis: 0.89% -Digital 2D: 0.63% Aumento relativo:43% | Aumento tasa rellamadas - 3.8% para la tomosíntesis - 2.6% para la digital 2D | VPP: no diferencias |
| 6. Lourenco AP⁽¹⁷⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D COMBO) comparada con mamografía 2D Dos vistas (CC y OML) Pacientes diferentes | Tasa detección de cáncer No diferencias estadísticamente significativas | Disminución tasa rellamadas 6.4% (2D + 3D) Vs 9.3% (2D) | VPP: No diferencias estadísticamente significativas 23.8% (2D + 3D) Vs 30.2% (2D) |
| 7. McCarthy AM⁽¹⁸⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D COMBO) comparada con mamografía 2D Dos vistas (CC y OML) Pacientes diferentes | Tasa detección de cáncer No diferencias estadísticamente significativas. Sí en < de 50 a: 0.57% (2D + 3D) Vs 0.22% (2D) | Disminución tasa rellamadas 8.8% (2D + 3D) Vs 10.4% (2D) | VPP (rellamadas) 6.2% (2D + 3D) Vs 4.4% (2D) |

Efectividad de la mamografía con tomosíntesis en el screening de cáncer de mama

| | | | | |
|--------------------------------------|---|---|--|--|
| 8. McDonald ES⁽¹⁹⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D COMBO) comparada con mamografía 2D Dos vistas (CC y OML) Pacientes diferentes | Tasa detección de cáncer Basal: incremento del 40.5% No basal: incremento del 17.4% | Disminución tasa de rellamadas Basal: 16% (2D + 3D) Vs 20.5% (2D) | VPP (rellamadas) Basal: 3.7% (2D + 3D) Vs 2% (2D) No basal: 6.9%(2D + 3D) Vs 5.1% (2D) |
| 9. Sharpe RE⁽²⁰⁾ | Mamografía integrada (2D + 3D) comparada con mamografía 2D Dos vistas (CC y OML) Pacientes diferentes | Tasa detección de cáncer 2D+3D: 0.54% 2D: 0.35 % | Disminución tasa de rellamadas 6.10% (2D + 3D) Vs 7.51% (2D) | |

Tabla VI. Resumen de las principales variables de los estudios originales.

III.2.1.- Resumen de los estudios incluidos

Durand M et al. ⁽¹²⁾

Se trata de un estudio de revisión en el cual se compara la tasa de rellamadas y de detección de cáncer entre la mamografía digital 2D y la tomosíntesis 3D. Se analizan 17.955 mamografías de screening a las cuales se había realizado la tomosíntesis en 9.364 (52.2%) y en 8.591 (47.8%) la mamografía digital 2D.

Las imágenes fueron obtenidas en dos proyecciones: mediolateral oblicua (OML) y craneocaudal (CC) de ambas mamas. La tomosíntesis y la mamografía digital 2D fueron obtenidas mediante una única compresión de 5 segundos.

Se comparó entre ambos grupos la tasa de rellamadas, la cual fue significativamente menor para el grupo de tomosíntesis (37%) con diferencias más marcadas en el grupo de las asimetrías. La diferencia de detección de cáncer no fue estadísticamente significativa.

Friedewald SM et al ⁽¹³⁾

Se trata de un estudio de revisión de casos y controles. Este estudio comparó el tamizaje de cáncer de mama antes y después de la introducción de la tomosíntesis en 13 instituciones diferentes. El período 1 incluyó un año de mamografía digital, el período 2 incluyó 1 año y 7 meses de mamografía digital con tomosíntesis.

Se comparan ambas técnicas valorando parámetros de diagnóstico como son la tasa de rellamadas, tasa de detección de cáncer y valor predictivo positivo para biopsia y rellamada.

La conclusión de los autores es que la adición de la tomosíntesis se beneficia de una reducción en la tasa de rellamadas y un aumento de la detección de cáncer. En cuanto al VPP lo aumenta tanto para la biopsia como para la rellamada. Las diferencias aportadas son estadísticamente significativas.

Gilbert FJ⁽¹⁴⁾

Ensayo clínico realizado en Reino Unido (“The Tommy trial”). En este caso las mujeres que participaban en el estudio pertenecían a dos grupos: estudio de cribado en aquellas pacientes con moderado-alto riesgo de cáncer de mama y aquellas con un resultado positivo tras el screening.

Estas mujeres se sometían a dos tipos de mamografías, la digital convencional 2D y la tomosíntesis 3D con reconstrucción sintetizada, ésta última es una técnica nueva en la que se reconstruyen las imágenes tomográficas y se crea una nueva en 2D comparable a la mamografía convencional. Se realiza para minimizar el efecto de la radiación.

Los radiólogos en un estudio doble ciego leían las imágenes de cada caso en 2D y 3D. Así se estudió la sensibilidad y especificidad de cada técnica diagnóstica con una visión retrospectiva.

La especificidad es el parámetro que más se beneficia de la tomosíntesis. Fue significativamente más alta en todos los subgrupos de edad y densidad, con una ligera disminución para el grupo de las microcalcificaciones y un valor más alto para las distorsiones y asimetrías.

La mejora de la sensibilidad sin embargo no fue estadísticamente significativa de forma global. Sí lo fue para tumores pequeños de entre 11-20 mm y para las mamas densas.

También se demostró que los resultados de la mamografía sintetizada son comparables al standard 2D y por tanto se podría reducir significativamente la radiación con respecto al estudio COMBO.

Greenberg J⁽¹⁵⁾

Se trata de un estudio de casos y controles realizado en EEUU. Participaron mujeres que acudían al screening de cáncer de mama y a las que se les daba a escoger qué tipo de mamografía realizar tras explicarles los riesgos-beneficios del procedimiento.

Después de analizar las mamografías obtenidas en los dos grupos de pacientes se analizó la tasa de detección de cáncer que fue superior

en el grupo que se realizó tomosíntesis (28.6% mayor) y el VPP de la prueba tanto para tasa de rellamadas que aumento significativamente en el grupo de tomosíntesis (53.3%) como para biopsia donde no se encontraron diferencias significativas.

Lång K⁽¹⁶⁾

Se trata de un estudio prospectivo para analizar el valor diagnóstico de una proyección de tomosíntesis frente a las dos proyecciones convencionales de la mamografía digital. Es el ensayo poblacional de Malmö. Participaron 15000 mujeres con edades comprendidas entre 40 – 74 años que acudían al programa de screening. Se les realizó una proyección: OML con tomosíntesis y dos: OML y CC con mamografía digital convencional. El artículo muestra los resultados de las primeras 7500 mujeres.

Se compararon las siguientes posibilidades:

- Una proyección con tomosíntesis.
- Dos proyecciones con mamografía digital convencional.
- Una proyección con tomosíntesis y una con mamografía digital convencional.

Los autores concluyen que una vista de tomosíntesis puede ser una buena técnica para el screening de mama ya que se reduce significativamente la compresión y la radiación sobre la mama. En comparación con la técnica convencional (dos proyecciones 2D) la tomosíntesis fue superior en la tasa de detección de cáncer e igual en cuanto al VPP, sin embargo incrementó ligeramente la tasa de rellamadas La vista añadida (CC) de la mamografía digital convencional no contribuía a la detección de cáncer pero sí ayudaba a descartar su presencia al poder corroborar con mamografías anteriores la estabilidad de lesiones benignas.

Lourenco AP⁽¹⁷⁾

Se trata de un estudio observacional donde se compara la mamografía digital normal y la mamografía con tomosíntesis efectuadas en períodos diferentes. Se revisaron los informes radiológicos y anatomopatológicos para así poder calcular parámetros diagnósticos.

Los autores concluyen que la tasa de rellamadas disminuye al usar la tomosíntesis, sin embargo no encontraron diferencias significativas en el VPP ni en la tasa de detección de cáncer. La disminución de la tasa de rellamadas sí fue significativamente más baja para el caso de las masas, distorsiones y calcificaciones.

McCarthy⁽¹⁸⁾

Estudio de casos y controles en el que se comparan pacientes de screening realizadas en períodos diferentes. El primer grupo se estudió con mamografía digital convencional y el segundo con tomosíntesis. Los autores reflejan una significativa reducción de rellamadas con la tomosíntesis y un incremento del VPP, con independencia de la densidad mamaria.

La diferencia en la tasa de detección de cáncer no fue estadísticamente significativa de forma global, aunque independizando los resultados por edades se observa un incremento significativo en las mujeres de menos de 50 años. Es interesante este último dato ya que la tomosíntesis puede ser una técnica adecuada de screening para este rango de edad en el cual las mamas son más densas y la sensibilidad de la mamografía convencional disminuye.

Mc Donald⁽¹⁹⁾

Estudio retrospectivo de casos y controles. Se comparan mamografías de screening realizadas en períodos diferentes, en un primer período se estudian con mamografía digital convencional y en un segundo período con tomosíntesis. En este estudio se intenta estudiar el efecto de la tomosíntesis en pacientes que acuden por primera vez a

realizar el estudio y por tanto no tienen mamografías previas para poder comparar. El resultado es que la tomosíntesis reduce la tasa de rellamadas, aumenta la tasa de detección de cáncer y el valor predictivo positivo, siendo más significativo en el grupo que realiza la mamografía por primera vez llegando a incrementar el VPP un 85% y la detección de cáncer un 40 %.

Sharpe RE ⁽²⁰⁾

Se trata de un estudio prospectivo de casos y controles con una cohorte retrospectiva. Se compara la tasa de rellamadas y la tasa de detección de cáncer de la mamografía con tomosíntesis y la mamografía digital 2 D. Para ello se someten a análisis dos períodos diferentes con pacientes distintos a los que se les había realizado una u otra técnica. La conclusión de los autores es que la adición de la tomosíntesis resulta en un significativo incremento de la tasa de detección de cáncer y una disminución de la tasa de rellamadas, siendo este último hallazgo más significativo en mamas heterogéneamente densas o muy densas y en pacientes de la 5ª o 7ª décadas.

III.2.2.- Nivel de evidencia

El nivel de evidencia obtenido es el siguiente: 1 b para los ensayos clínicos y 4 para los estudios de casos y controles. Las recomendaciones son el grado A (extremadamente recomendable) para los ensayos clínicos y el grado C (recomendación favorable pero no concluyente) para los estudios de casos y controles.

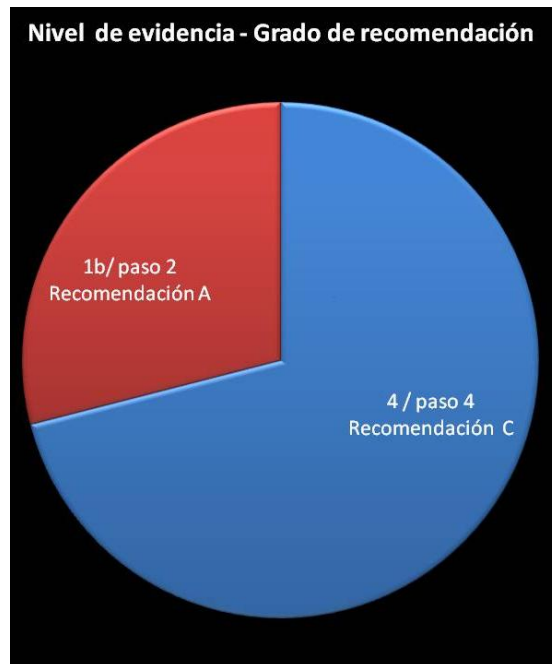


Figura 4. Nivel de evidencia-grado de recomendación

III.2.3.- Resumen de las principales variables

Tasa de detección de cáncer

En seis estudios se encuentra un incremento de la tasa de detección de cáncer para la tomosíntesis, incluyendo el ensayo clínico Läng K ⁽¹⁶⁾ que demostró un incremento del 0.63 al 0.89 %.

Greenberg J ⁽¹⁵⁾ llegó a obtener un incremento del 28.6 %.

Otros estudios como Mc Carthy AM ⁽¹⁸⁾ demostraron incrementos significativos en las mujeres menores de 50 años y Mc Donald ES ⁽¹⁹⁾ en aquellas mujeres que acudían por primera vez al cribado de mama con unas diferencias importantes de hasta el 40,5%.

Efectividad de la mamografía con tomosíntesis en el screening de cáncer de mama

Tasa de rellamadas

En seis estudios de casos y controles se demostró una reducción en la tasa de rellamadas para la mamografía con tomosíntesis.

Las rellamadas en el contexto del cribado de mama son aquellas mujeres a las que se les detecta alguna anomalía radiológica y necesitan volver al servicio de radiodiagnóstico para ser estudiadas con otras técnicas o proyecciones. Muchas rellamadas son falsos positivos y se trata de imágenes de sumación o estructuras fisiológicas que simulan lesiones reales. La tomosíntesis, al reducir la superposición de estructuras, permite descartar muchas de estas imágenes falsas. Este concepto es importante ya que las rellamadas crean una ansiedad innecesaria en la mujer que acude al cribado y tiene que volver a examinarse.

Durand MA ⁽¹²⁾ demostró una reducción de 12.3 al 7.8 % y McDonald ES ⁽¹⁹⁾ para las mujeres que acudían por primera vez al cribado del 20.5 al 16 %.

Cabe reseñar que ningún ensayo clínico demostró esta reducción. Läng K ⁽¹⁶⁾ de hecho obtuvo un incremento en la tasa de rellamadas ya que en su estudio comparaba la realización de una única proyección de tomosíntesis (OML).

Otros hallazgos

En su ensayo clínico Gilbert FJ ⁽¹⁴⁾ demostró un incremento de sensibilidad y especificidad para la tomosíntesis. Es importante reseñar que este estudio no sólo incluía a pacientes de cribado sino también a pacientes que resultaron positivas en una primera llamada, lo que puede inducir una proporción alta de casos positivos de forma artificial.

Otro parámetro que han valorado muchos estudios es el VPP, la probabilidad de padecer cáncer de mama si la prueba ha resultado positiva. En el ensayo clínico Läng K ⁽¹⁶⁾ no demostró un incremento significativo del VPP.

Cuatro estudios de casos y controles sí demostraron un aumento del VPP para biopsia ⁽¹³⁾ y para rellamadas ^(15, 18, 19).

III.3. Resumen de los ensayos poblacionales

Es interesante analizar conjuntamente (Tabla VII) los grandes estudios poblacionales realizados hasta la fecha ⁽⁷⁾. Los tres primeros fueron analizados en las revisiones sistemáticas que se presentaron anteriormente ^(3, 4) y los dos últimos forman parte de esta revisión.

| | Tipo de estudio | Nº pacientes | Tasa de detección de cáncer | Tasa de rellamadas |
|--|-------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Storm ⁽¹¹⁾ Italia | Prospectivo (2013) | 7292 (> 48 a.) | Aumento 0.27% | Disminución 17.2% |
| Skaane P⁽¹⁰⁾ Noruega | Prospectivo (2013) | 12.631 (50-69 a) | Aumento 27% | Disminución 15% |
| Haas BM ⁽²¹⁾ EEUU | Retrospectivo (2013) | 13158 | Aumento 9.5% | Disminución 3% |
| Gilbert FJ ⁽¹⁴⁾ Tommy-Gran Bretaña | Retrospectivo (2015) | 7060 | - | - |
| Lång K ⁽¹⁶⁾ Mälmo- Suecia | Prospectivo (2016) | 15000 (>40a) | Aumento 43% | Aumento 1.2% |

Tabla VII. Resumen de los principales ensayos poblacionales

IV. Discusión

La mamografía digital es la técnica de elección para el diagnóstico precoz de cáncer de mama.

El factor que más influye en la sensibilidad de la técnica es la densidad mamaria. Con la llegada de la mamografía digital, con mayor resolución de contraste se han mejorado los resultados especialmente en las mamas densas pero aún así su sensibilidad sigue siendo baja.

Por este motivo se han desarrollado nuevas técnicas como la tomosíntesis que permite disminuir la superposición de tejidos y crear una imagen pseudotridimensional de la mama.

El objetivo de esta revisión ha sido valorar la eficacia de la tomosíntesis en el contexto del cribado de cáncer de mama.

De los artículos analizados, dos son grandes estudios poblacionales tipo ECA: Gilbert FJ⁽¹⁴⁾ (Tommy) de Gran Bretaña y Lång K⁽¹⁶⁾ (Malmö) de Suecia, los otros siete son estudios de casos y controles.

El primer tipo de estudios son los que mayor evidencia científica aportan y son una minoría en esta revisión, este hecho puede ser debido a que el período de búsqueda desde la última revisión sistemática es relativamente corto (desde junio del 2013) y se necesita más tiempo para llevarlos a cabo. De hecho el estudio sueco únicamente ha presentado hasta la fecha los resultados de la primera mitad de su muestra (7500 pacientes) y el número de pacientes del estudio británico es más bajo (7060).

En los ensayos clínicos participan grandes grupos de cribado. En el caso británico se trataba de pacientes asintomáticas con riesgo familiar y una edad comprendida entre 40-49 años. En el estudio sueco se trataba de mujeres asintomáticas de entre 40-74 años. Según la temporalidad, el estudio británico tiene un carácter retrospectivo ya que se analiza con datos del pasado y el estudio sueco es prospectivo.

Lo que se compara en los ensayos clínicos es la tomosíntesis con respecto a la mamografía digital convencional. Son estudios de un único

brazo ya que a la paciente se le realizan a la vez las dos técnicas y después se analizan por separado. Exigen realizar la modalidad COMBO (2D + 3D) para garantizar una mayor sensibilidad en el diagnóstico.

El estudio Tommy valora la sensibilidad y especificidad de la prueba, mientras que Malmö valora la tasa de detección de cáncer, la tasa de rellamada y el VPP.

Los estudios de casos y controles comparan la mamografía digital convencional con la tomosíntesis. Con una visión retrospectiva analizan la tasa de detección de cáncer y la tasa de rellamadas en dos periodos diferentes, normalmente antes y después de introducir la tomosíntesis en sus programas de screening. Todos ellos son estudios americanos.

Los estudios analizados en esta revisión son heterogéneos ya que se desarrollan en países diferentes con un sistema de salud distinto y por tanto programas de cribado dispares.

En el caso de los grandes cribados poblacionales europeos no se encontraron beneficios en el VPP y la tasa de rellamada.

Lång K ⁽¹⁶⁾ sí que demostró un incremento en la tasa de detección de cáncer pero aún habrá que esperar el resultado de la segunda parte del estudio.

El estudio Tommy con su visión retrospectiva valoró otros parámetros importantes como son la sensibilidad y especificidad que sí mostraron una mejora significativa con la tomosíntesis. Si bien hay que tener en cuenta que el estudio británico no sólo incluía a pacientes asintomáticas con antecedentes familiares sino también a aquellas que resultaban positivas en el cribado. Éste hecho puede conllevar un sesgo de selección ya que se crea una prevalencia de cáncer más alta de forma artificial.

Los estudios de casos y controles muestran unos resultados más homogéneos, todos ellos contienen muestras grandes (el más pequeño ⁽¹²⁾ 17900 pacientes) y muchos de ellos son multicéntricos ^(12, 13, 15).

Concluyen que existen diferencias estadísticamente significativas para el aumento de la tasa de detección de cáncer y la disminución de la tasa de rellamadas con la tomosíntesis. Cabe reseñar el estudio de Friedewald ⁽¹³⁾ que es el más grande de esta revisión con 454850 exámenes. Obtuvo diferencias estadísticamente significativas pero no muy notables, como un incremento del 2.1 % en la tasa de detección y una disminución del 1.6 % en la tasa de rellamadas. Este tipo de estudios encontraron diferencias más notables en ciertos subgrupos de pacientes, como son las mujeres jóvenes con mamas densas y aquellas que acuden por primera vez al cribado⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

En el futuro se deberán realizar más estudios con mayor evidencia científica como son los grandes ensayos poblacionales prospectivos y además habrá que esperar a tener datos más extensos sobre los cánceres de intervalo. En los que se realizaron hasta la fecha no se planteo el seguimiento adecuado a las pacientes negativas.

Se denomina cáncer de intervalo a aquel tumor mamario que aparece tras una mamografía de screening considerada negativa y antes de que la mujer sea citada para su siguiente revisión programada, son realmente los falsos negativos. Es necesario que surjan nuevos estudios en los que se valore este concepto y se puedan hallar por tanto parámetros de sensibilidad y especificidad.

Por otro lado, en el cribado se necesitan pruebas diagnósticas que ocasionen el mínimo daño a los pacientes, en nuestro caso la mínima radiación posible. Únicamente Gilbert ⁽¹⁴⁾ analiza el efecto de la mamografía sintetizada C-View en el cribado del cáncer de mama, con muy buenos resultados. Esta nueva técnica une el beneficio de la tomosíntesis con una significativa reducción de la tasa de radiación en el estudio COMBO (2D+3D) y puede ser una gran alternativa. Se necesitarán por tanto más estudios que corroboren esta afirmación.

V. Conclusiones

Desde su aprobación por la FDA en el año 2011 han surgido numerosos estudios sobre la aportación de la tomosíntesis en el diagnóstico de patología mamaria.

La evidencia científica sugiere una posible mejora de los programas de cribado con la tomosíntesis, tanto para la tasa de detección de cáncer como para la disminución de rellamadas. Ésto se hace especialmente evidente en determinados contextos como son las mujeres jóvenes, aquellas que acuden por primera vez al cribado y las que tienen una densidad de mama mayor.

Los estudios de esta revisión con mayor evidencia científica no aportan datos totalmente concluyentes. Habrá que esperar a los resultados de la segunda parte del ensayo de Mälmo y a que surjan nuevos estudios en los que se valore el cáncer de intervalo.

Por otro lado, en el contexto del cribado, es importante tener en cuenta la dosis de radiación por lo que la posibilidad de realizar la tomosíntesis con una imagen sintetizada C-View en vez del estudio COMBO deberá ser evaluada.

VI. Agradecimientos

A mi tutora María Sobrido por su dedicación, consejos y ánimos que hicieron posible este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology*. 2011;260(3):621-7.
2. Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3):658-63.
3. Garcia-Leon FJ, Llanos-Mendez A, Isabel-Gomez R. Digital tomosynthesis in breast cancer: A systematic review. *Radiologia*. 2015;57(4):333-43.
4. Use of digital breast tomosynthesis with mammography for breast cancer screening or diagnosis. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ*. 2014;28(6):1-6.
5. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology*. 2012;265(1):59-69.
6. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast*. 2013;22(2):101-8.
7. Elizalde Pérez A. breast tomosynthesis: physical bases, indications and results. *Rev Senol Patol Mamar.*; 2015. p. 39-45.
8. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ*. 1997;315(7123):1636.
9. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine – Levels of Evidence (2011). [Acceso en: Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
10. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013;267(1):47-56.

11. 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(7):583-9.
12. Durand MA, Haas BM, Yao X, Geisel JL, Raghu M, Hooley RJ, et al. Early clinical experience with digital breast tomosynthesis for screening mammography. *Radiology.* 2015;274(1):85-92.
13. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA: Journal of the American Medical Association.* 2014;311(24):2499-507 9p.
14. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technology Assessment.* 2015;19(42):1-136 p.
15. Greenberg JS, Javitt MC, Katzen J, Michael S, Holland AE. Clinical performance metrics of 3D digital breast tomosynthesis compared with 2D digital mammography for breast cancer screening in community practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(3):687-93.
16. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol.* 2016;26(1):184-90.
17. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology.* 2015;274(2):337-42.
18. McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, Tan KS, Heitjan DF, Schnall M, et al. Screening outcomes following implementation of digital

breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11).

19. McDonald ES, McCarthy AM, Akhtar AL, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Baseline Screening Mammography: Performance of Full-Field Digital Mammography Versus Digital Breast Tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(5):1143-8.

20. Sharpe RE, Venkataraman S, Phillips J, Dialani V, Fein-Zachary VJ, Prakash S, et al. Increased Cancer Detection Rate and Variations in the Recall Rate Resulting from Implementation of 3D Digital Breast Tomosynthesis into a Population-based Screening Program. *Radiology.* 2016;278(3):698-706.

21. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology.* 2013;269(3):694-700.

ANEXOS

ANEXO I: Selección de RS

| Referencia | Inclusión | Causa |
|--|-----------|--------------------------|
| 1. Use of digital breast tomosynthesis with mammography for breast cancer screening or diagnosis. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ. 2014;28(6):1-6 | Sí | |
| 2. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. Radiographics. 2015;35(2):302-15 | No | No tema. |
| 3. Garcia-Leon FJ, Llanos-Mendez A, Isabel-Gomez R. Digital tomosynthesis in breast cancer: A systematic review. Radiologia. 2015;57(4):333-43. | Sí | |
| 4. Hodgson R, Heywang-Kobrunner SH, Harvey SC, Edwards M, Shaikh J, Arber M, et al. Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening | No | No publicado. |
| 5. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. Breast. 2013;22(2):101-8. | No | No población de interés. |
| 6. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2016;164(4):268-78 | No | No población de interés. |
| 7. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA. 2015;314(15):1615-34 | No | No tema. |
| 8. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges | No | No tema. |

| | | |
|---|----|--------|
| M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 2016;164(4):256-67 | | |
| 9. Svahn TM, Macaskill P, Houssami N. Radiologists' interpretive efficiency and variability in true- and false-positive detection when screen-reading with tomosynthesis (3D-mammography) relative to standard mammography in population screening. Breast. 2015;24(6):687-93 | No | No RS. |

ANEXO II: Selección de artículos originales

| Referencia | Inclusión | Causa |
|---|-----------|---------------------------------------|
| 1. Bernardi D, Caumo F, Macaskill P, Ciatto S, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Effect of integrating 3D-mammography (digital breast tomosynthesis) with 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population breast screening trial. Eur J Cancer. 2014;50:1232-8. | No | Deriva del Storm. Ya analizado en RS. |
| 2. Use of digital breast tomosynthesis with mammography for breast cancer screening or diagnosis. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ. 2014;28(6):1-6 | No | No se trata de un artículo original. |
| 3. Bonafede MM, Kalra VB, Miller JD, Fajardo LL. Value analysis of digital breast tomosynthesis for breast cancer screening in a commercially-insured US population. Clinico econ Outcomes Res. 2015;7:53-63 | No | Análisis económico. |
| 4. Carbonaro LA, Di Leo G, Clauser P, Trimboli RM, Verardi N, Fedeli MP, et al. Impact on the recall rate | No | No pacientes. |

| | | |
|--|----|---------------------|
| of digital breast tomosynthesis as an adjunct to digital mammography in the screening setting. A double reading experience and review of the literature. Eur J Radiol. 2016;85(4):808-14. | | |
| 5. Caumo F, Bernardi D, Ciatto S, Macaskill P, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Incremental effect from integrating 3D-mammography (tomosynthesis) with 2D-mammography: Increased breast cancer detection evident for screening centres in a population-based trial. Breast. 2014;23(1):76-80. | No | Deriva del Storm. |
| 6. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. Lancet Oncol. 2013;14(7):583-9. | No | Ya analizado en RS. |
| 7. Conant EF. Clinical implementation of digital breast tomosynthesis. Radiol Clin North Am. 2014;52(3):499-518. | No | Revisión narrativa. |
| 8. Destounis S, Gruttadauria JL. An overview of digital breast tomosynthesis. J Radiol Nurs.2015;34(3)131 | No | Revisión narrativa. |
| 9. Durand MA, Haas BM, Yao X, Geisel JL, Raghu M, Hooley RJ, et al. Early clinical experience with digital breast tomosynthesis for screening mammography. Radiology. 2015;274(1):85-92. | Sí | |
| 10. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. JAMA: Journal of the American Medical Association. 2014;311(24):2499-507 9p. | Sí | |
| 11. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic | Sí | |

| | | |
|--|----|---------------------|
| performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. Health Technol Assess. 2015;19(4): 1-136. | | |
| 12. Greenberg JS, Javitt MC, Katzen J, Michael S, Holland AE. Clinical performance metrics of 3D digital breast tomosynthesis compared with 2D digital mammography for breast cancer screening in community practice. AJR. 2014;203(3):687-93. | Sí | |
| 13. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. Radiology. 2013;269(3):694-700. | No | Ya analizado en RS. |
| 14. Haq R, Lim YY, Maxwell AJ, Hurley E, Beetles U, Bundred S, et al. Digital breast tomosynthesis at screening assessment: are two views always necessary? Br J Radiol. 2015;88(1055):20150353. | No | No tema. |
| 15. Houssami N, Macaskill P, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading--evidence to guide future screening strategies. Eur J Cancer. 2014;50(10):1799-807. | No | Deriva del Storm. |
| 16. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. Eur Radiol. 2016;26(1):184-90. | Sí | |
| 17. Lee CI, Cevik M, Alagoz O, Sprague BL, Tosteson AN, Miglioretti DL, et al. Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. Radiology. 2015;274(3):772-80. | No | No tema. |

| | | |
|--|----|---------------------|
| 18. Lee CI, Lehman CD. Digital breast tomosynthesis and the challenges of implementing an emerging breast cancer screening technology into clinical practice. J Am Coll Radiol. 2013;10(12):913-7. | No | Revisión narrativa. |
| 19. Lerner JC, Robertson DC, Goldstein SM. Case studies on forecasting for innovative technologies: frequent revisions improve accuracy. Health Aff (Millwood). 2015;34(2):311-8. | No | No tema. |
| 20. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. Radiology. 2015;274(2):337-42. | Sí | |
| 21. McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, Tan KS, Heitjan DF, Schnall M, et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. J Natl Cancer Inst. 2014;106(11). | Sí | |
| 22. McDonald ES, McCarthy AM, Akhtar AL, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Baseline Screening Mammography: Performance of Full-Field Digital Mammography Versus Digital Breast Tomosynthesis. AJR. 2015;205(5):1143-8. | Sí | |
| 23. O'Connell AM, Karellas A, Vedantham S. The potential role of dedicated 3D breast CT as a diagnostic tool: review and early clinical examples. Breast J. 2014;20(6):592-605. | No | No tema. |
| 24. Pisano ED, Yaffe MJ. Breast cancer screening: should tomosynthesis replace digital mammography? Jama. 311. United States 2014. p. 2488-9. | No | Revisión narrativa. |
| 25. Reynolds A. Breast Density and Digital Breast Tomosynthesis. Radiologic Technology. 2013;85(1):63M-85M 1p. | No | Revisión narrativa. |
| 26. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, | No | Ya |

| | | |
|--|----|--|
| Nordmann AS, Sexton R. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. AJR Am J Roentgenol. 2013;200(6):1401-8. | | analizado en RS. |
| 27. Rosso A, Lång K, Petersson IF, Zackrisson S. Factors affecting recall rate and false positive fraction in breast cancer screening with breast tomosynthesis - A statistical approach. Breast. 2015;24(5):680-6. | No | Estudio ya analizado (Mälmo). |
| 28. Seidenwurm D, Rosenberg R. Breast cancer screening with tomosynthesis and digital mammography..JAMA.2014;;311(24):2499-507. | No | No artículo original. Carta al director. |
| 29. Shah N, Tsz WN, Shaw de Paredes E. Basics of digital breast tomosynthesis. Appl Radiol. 2014;43(3):17-20 4p. | No | No se trata de un artículo original. |
| 30. Sharpe RE, Venkataraman S, Phillips J, Dialani V, Fein-Zachary VJ, Prakash S, et al. Increased Cancer Detection Rate and Variations in the Recall Rate Resulting from Implementation of 3D Digital Breast Tomosynthesis into a Population-based Screening Program. Radiology. 2016;278(3):698-706. | Sí | |
| 31. Smith A, Aragon D. Conflicting Research...“Breast Density and Digital Breast Tomosynthesis” September/October 2013 issue (Vol. 85, No. 1; Mammography & Breast Sonography edition). Radiol Technol. 2014;85(5):586-7 2p. | No | Se trata de un artículo de revisión. |
| 32. 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(1):226-31. | No | No tema. |

ANEXO III: Clasificación de los niveles de evidencia

| Estudios de diagnóstico. Niveles de evidencia según Sakett | | |
|--|--------------------|---|
| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
| A | 1a | RS de estudios diagnósticos de nivel I (alta calidad) |
| | 1b | Comparación independiente y enmascarada de un espectro de pacientes consecutivos sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia. |
| B | 2a | RS de estudios diagnósticos de nivel mayor a I (mediana calidad). |
| | 2b | Comparación independiente y enmascarada de un espectro de pacientes no consecutivos sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia. |
| | 3b | Estudios no consecutivos o carentes de estándar de referencia |
| C | 4 | Estudios de casos y controles sin estándares de referencia. |
| D | 5 | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en “principios fundamentales” |

Estudios de screening. Niveles de evidencia de CEBM (2011)

| Pregunta | Paso 1 | Paso 2 | Paso 3 | Paso 4 | Paso 5 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Vale la prueba para la detección temprana | RS de EC con asignación aleatoria | EC con asignación aleatoria | Estudios de cohortes con seguimiento controlado | Series de casos, estudios de casos y controles o estudios históricos controlados | Mecanismos basados en el razonamiento |