

# Eficacia y seguridad de la tomosíntesis digital como prueba de cribado de cáncer de mama

Efficacy and safety of digital  
tomosynthesis as a screening test  
for breast cancer

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD



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



Comunidad  
de Madrid

# Eficacia y seguridad de la tomosíntesis digital como prueba de cribado de cáncer de mama

Efficacy and safety of digital  
tomosynthesis as a screening test  
for breast cancer

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**  
INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD



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



Comunidad  
de Madrid

Eficacia y seguridad de la tomosíntesis digital como prueba de cribado de cáncer de mama. Madrid. Ministerio de Sanidad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2024.

1 archivo PDF; — (Informes, Estudios e investigación) Ministerio de Sanidad Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado.

Autoría: Rodríguez Salvanés F, Presa Abós T, Loeches Belinchón P, Díez Pérez de las Vacas MI, Mora Navarro G, Bartolomé Benito E, Novella Arribas B.

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Rodríguez Salvanés F, Presa Abós T, Loeches Belinchón P, Díez Pérez de las Vacas MI, Mora Navarro G, Bartolomé Benito E, Novella Arribas B).

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid (UETS-Madrid) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, acordado el 1 de marzo de 2022 por el Pleno del Consejo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, a propuesta de la Secretaría Técnica de la Red.

Para citar este informe: Rodríguez Salvanés F, Presa Abós T, Loeches Belinchón P, Díez Pérez de las Vacas MI, Mora Navarro G, Bartolomé Benito E, Novella Arribas B. Eficacia y seguridad de la tomosíntesis digital como prueba de cribado de cáncer de mama. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid. 2024. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2024

Edita: Ministerio de Sanidad.

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. Asistencial

NIPO: 133-24-081-3



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



[comunidad.madrid/publicamadrid](http://comunidad.madrid/publicamadrid)

## Declaración de intereses

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.

## Agradecimientos

La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid y los autores agradecen a Olga Sánchez Reillo su aportación en la documentación utilizada en el mismo y a Francisco Alcalde Vergara sus aportaciones en el dominio económico.

## Siglas y acrónimos

AMSTAR	Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (Herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas)
AVG	Años de Vida Ganados
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CC	Cráneo Caudal
CCAA	Comunidades Autónomas
CE	Comunidad Europea
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventative Health Care
DAP	Disposición a Pagar
ECA	Ensayo clínico aleatorio
ECIBC	European Comission Breast Cáncer (Inicitativa de la Comisión Europea sobre Cáncer De mama)
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
FP	Falsos positivos
GDG	Guidelines Development Group
GISMA	Grupo Italiano de Mamografía Screening
GPC	Guía de Práctica Clínica
ICBR	Colegio Italiano de Radiólogos de Mama
ICER	Ratio coste efectividad incremental
MS	Mamografía sintetizada
MD	Mamografía digital
MGD	Dosis Glandular Media
mGy	miliGray (Unidad de medición para la dosis absorbida)
MLO	Medio Lateral Oblicua
MQSA	Mammography Quality Standards Act
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PPV-1	Valor predictivo Positivo de las rellamadas
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (Herramienta para la evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica)
RedETS	Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RM	Resonancia Magnética
RS	Revisiones sistemáticas
SERAM	Sociedad Española de Radiología Médica
SIRM	Sociedad Italiana de Radiología Médica
SNS	Sistema Nacional de Salud
TMD	Tomosíntesis digital

# Índice

<b>Resumen</b> .....	9
<b>Summary</b> .....	12
<b>Participantes</b> .....	15
<b>Justificación</b> .....	18
<b>1. Introducción</b> .....	20
1.1. Tecnología objeto de la evaluación en una enfermedad o condición clínica determinada .....	20
1.2. Tecnología utilizada o manejo actual del problema de salud .....	22
1.3. Técnica del procedimiento de cribado con mamografía .....	23
1.4. Indicaciones clínicas en la que se ha utilizado la tecnología objeto del informe .....	24
1.5. Carga del problema de salud .....	25
<b>2.. Alcance y Objetivos</b> .....	27
2.1. Población diana .....	27
2.2. Nivel asistencial .....	27
2.3. Objetivos .....	27
<b>3. Metodología</b> .....	28
3.1. Búsqueda bibliográfica .....	28
3.2. Evaluación de la calidad .....	29
3.3. Extracción de datos y síntesis de la evidencia .....	29
3.4. Pregunta PICO .....	30
<b>4. Resultados</b> .....	31
4.1. Resultados de la búsqueda contextual .....	31
4.2. Eficacia de la TMD como prueba de cribado de cáncer de mama .....	34
4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los estudios .....	34
4.2.2. Principales resultados de efectividad .....	38

4.3. Seguridad de la TMD como prueba de cribado de cáncer de mama.....	38
4.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los estudios .....	38
4.3.2. Principales resultados en seguridad .....	39
4.4. Resumen de la evidencia .....	42
<b>5. Perspectiva de pacientes .....</b>	<b>43</b>
<b>6. Perspectiva de costes .....</b>	<b>46</b>
<b>7. Discusión.....</b>	<b>55</b>
<b>8. Propuestas de investigación e investigaciones en curso .....</b>	<b>60</b>
<b>9. Ideas clave .....</b>	<b>62</b>
<b>10. Bibliografía .....</b>	<b>63</b>
<b>11. Anexos.....</b>	<b>69</b>
<b>Anexo 0. Preguntas PICO .....</b>	<b>69</b>
<b>Anexo 1. Estrategia y resultados de la búsqueda bibliográfica .....</b>	<b>70</b>
1.1. Revisiones sistemáticas.....	70
1.2. Ensayos clínicos.....	73
1.3. Diagrama de flujo .....	76
1.3.1. Revisiones sistemáticas .....	76
1.3.2. EC identificados para efectividad y estudios en búsquedas secundarias .....	77
1.4. Estudios identificados eliminados los duplicados.....	78
1.4.1. Revisiones sistemáticas .....	78
1.4.2. Ensayos clínicos.....	80
1.5. Estudios analizados a texto completo .....	87
1.5.1. Revisiones sistemáticas .....	87
1.5.2. Ensayos clínicos.....	89
1.6. Estudios excluidos tras la lectura a texto completo .....	92
1.6.1. Revisiones sistemáticas .....	92
1.6.2. Ensayos clínicos.....	94
1.7. Resolución de la búsqueda .....	97
1.8. Estudios identificados en búsquedas secundarias para seguridad ...	97

<b>Anexo 2.. Análisis del riesgo de sesgo .....</b>	<b>98</b>
2.1. Análisis del riesgo de sesgo de las RS.....	98
2.2. Análisis del riesgo de sesgo de los EC .....	99
2.3. Gráficas del sesgo de publicación del metaanálisis .....	100
<b>Anexo 3. Síntesis del metaanálisis.....</b>	<b>102</b>
<b>Anexo 4. Tabla de resumen de la evidencia .....</b>	<b>106</b>
<b>Anexo 5.. Dominio de pacientes. ....</b>	<b>107</b>
5.1. Estrategia de búsqueda .....	107
5.2. Resultados de la búsqueda .....	109
5.3. Estudios seleccionados para responder a la pregunta.....	111
<b>Anexo 6. Características de los estudios de evaluación     económica incluidos.....</b>	<b>112</b>
<b>Anexo 7. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones     económicas (CASPe) .....</b>	<b>113</b>

# Índice de tabla y figuras

Tabla 1. Revisiones sistemáticas incluidas .....	35
Tabla 2. Desenlaces de efectividad evaluados en las RS .....	36
Tabla 3. Desenlaces de seguridad evaluados en algunos de los estudios incluidos en las RS .....	39
Tabla 4. Seguridad. Características de los estudios incluidos .....	40
Tabla 5. Estimaciones combinando resultados de opinión de expertos y de ensayos clínicos .....	47
Tabla 6. Resultados del cribado a largo plazo y del análisis de sensibilidad probabilístico por cada 1000 mujeres invitadas al cribado.....	48
Tabla 7. RS excluidas tras lectura a texto completo.....	92
Tabla 8. EC excluidos tras lectura a texto completo.....	95
Tabla 9. Análisis de riesgo de sesgo de la RS (AMSTAR-2).....	98
Tabla 10. Análisis del riesgo de sesgo de los EC en metaanálisis (QUADAS-2).....	99
Figura 1. Diagrama de flujo de RS.....	76
Figura 2. Diagrama de flujo de EC identificados para efectividad y estudios en búsquedas secundarias .....	77

# Resumen

## Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres españolas. A pesar de la elevada incidencia de cáncer de mama existe una leve disminución de la mortalidad, debido a los nuevos tratamientos oncológicos y a la implantación de programas de cribado de cáncer de mama a nivel poblacional. A pesar de ello el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer de España en las mujeres.

El cribado o screening de cáncer de mama consiste en la realización de una mamografía digital (MD) cada dos años, a todas las mujeres del territorio nacional con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años.

La mamografía digital bidimensional (2D) es la técnica de cribado actual en nuestro sistema sanitario y es la prueba de imagen que dispone de evidencia científica como método de diagnóstico para la detección precoz del cáncer de mama. Sin embargo, la técnica de mamografía 2D tiene varias limitaciones; la mayor limitación es la superposición de tejido fibroglandular dado que sólo adquirimos dos imágenes en diferentes proyecciones por cada mama.

La tomosíntesis mamaria digital (TMD) es una técnica de imágenes 3D, que tiene el potencial de mejorar la precisión de la mamografía al reducir la superposición del tejido mamario, en comparación con la mamografía digital.

Los objetivos de la incorporación de la tomosíntesis digital con imagen sintetizada en el cribado de cáncer de mama serían aumentar la tasa de detección de cánceres, el diagnóstico de cánceres más pequeños, la disminución de la tasa de rellamadas y de cánceres de intervalo. La disminución del número de rellamadas se traduciría en un beneficio para la usuaria, disminuyendo su ansiedad, y reduciendo los costes del programa de cribado.

## Objetivos

El objetivo de este informe es analizar la eficacia, seguridad y coste efectividad para el SNS de la tomosíntesis mamaria digital (TMD) comparando con mamografía digital 2D en el cribado de cáncer de mama en mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años.

## Métodos

Tras la formulación de la pregunta de investigación, se realizó una búsqueda preliminar contextual y posteriormente se definieron varias estrategias de búsqueda bibliográfica para diferentes bases de datos (MEDLINE, EMBASE y Cochrane library). Las búsquedas se orientaron principalmente a conocer la efectividad, seguridad y coste-efectividad de acuerdo con la pregunta formulada. La selección, depuración y síntesis de la información se realizó por duplicado y en caso de discrepancia, esta fue resuelta por consenso o por un tercer investigador.

Para la evaluación de la calidad se utilizó la herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas, y la herramienta QUADAS-2 para los estudios de evaluación de la eficacia de pruebas diagnósticas.

La síntesis de la evidencia se realizó utilizando la metodología GRADE con la herramienta GRADE-Pro.

Los resultados y las conclusiones fueron consensuados por el conjunto de los autores.

## Resultados

### **Resultados de efectividad:**

Los resultados sobre la efectividad de la tomosíntesis con mamografía sintetizada frente a la mamografía digital tras realizar metanálisis fueron los siguientes:

- La realización de cribado con TMD que incluye MS incrementa la tasa de detección de cáncer de mama (RR:1,37 IC<sub>95%</sub> 1,24; 1,52) en términos relativos y en términos absolutos un 2 por mil.
- En cuanto a las rellamadas ofrece una disminución de la tasa de rellamadas (RR:0,76 IC<sub>95%</sub> 0,63; 0,92) que en términos absolutos suponen unas 12 menos por mil pacientes sometidas a cribado.
- En este sentido, se incrementa también el valor predictivo positivo de las rellamadas (PPV-1) en 75 por mil en términos absolutos (en términos relativos RR:1,64 IC<sub>95%</sub> 1,43; 1,89) en el cribado con TMD y MS frente a MD.
- No se evidencia una diferencia en la tasa de cánceres de intervalo (RR:0,80 IC<sub>95%</sub> 0,58; 1,10) entre las dos estrategias de cribado.

**Resultados en seguridad:**

En la mayoría de los estudios analizados en este informe parece objetivarse un ligero aumento de la dosis glandular media de radiación ionizante recibida con TMD mas MS frente a MD aislada.

**Resultados en coste-efectividad:**

Una disminución del coste de la TMD podría hacer que ésta fuese coste efectivo en el cribado de cáncer de mama. Actualmente el umbral coste efectividad calculado para España es de 21.000 – 24.000 €/AVAC ganado.

**Ideas clave:**

- El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres y el que más muertes produce en España. El cribado poblacional es el método más eficaz para detectar el cáncer de mama en edad temprana y reducir la mortalidad.
- El cribado del cáncer de mama mediante la realización de TMD que incluye MS mejora ligeramente la detección de cáncer de mama, pero este discreto efecto en una estrategia poblacional que afecta a un gran número de mujeres podría tener un gran impacto en términos absolutos.
- La utilización de la TMD en el cribado parece disminuir las rellamadas derivado, posiblemente, de una menor incidencia de falsos positivos. Además, el valor predictivo positivo en las mujeres que fueron rellamadas es mayor con TMD frente a mamografía convencional.
- Sin embargo, no ha podido demostrarse beneficio en términos de reducción de la tasa de cánceres de intervalo.
- Basado en estudios observacionales, con variables de resultado dispares, parece objetivarse un ligero aumento de la dosis glandular promedio de radiación ionizante recibida con TMD mas MS frente a MD aislada, pero serían necesarios ensayos clínicos que aportaran una evidencia más sólida y que evaluaran variables de resultado en términos de salud.
- El impacto en términos de salud, supervivencia y de calidad de vida, principalmente, no ha podido demostrarse a la luz de la evidencia disponible.
- Desde un punto de vista del análisis de coste efectividad el beneficio de la TMD como prueba de cribado respecto a la MD está muy influenciada por el coste adicional de la TMD, que es dependiente del tiempo de lectura, el costo de la inversión en los nuevos dispositivos y la necesidad de incrementar la infraestructura de archivo y manipulación de los ficheros de imagen.

# Summary

## Introduction

Breast cancer is the most frequent malignant tumor in Spanish women. Despite the high incidence of breast cancer there is a slight decrease in mortality, due to new oncological treatments and the implementation of breast cancer screening programs at the population level. Nevertheless, breast cancer continues to be the leading cause of cancer-related death in women in Spain.

Breast cancer screening consists of performing a digital mammography (DM) every two years on all women between the ages of 50 and 69 in Spain.

Two-dimensional (2D) digital mammography is the current screening technique in our healthcare system and is the imaging test that has scientific evidence as a diagnostic method for the early detection of breast cancer. However, the 2D mammography technique has several limitations; the major limitation is the overlapping of fibroglandular tissue since we only acquire two images in different projections for each breast.

Digital breast tomosynthesis (DBT) is a 3D imaging technique, which has the potential to improve the accuracy of mammography by reducing the overlap of breast tissue compared to digital mammography.

The goals of incorporating digital tomosynthesis with synthesized imaging in breast cancer screening would be to increase the detection rate of cancers, diagnosis of smaller cancers, decrease the rate of recalls and interval cancers. The decrease in the number of recalls would translate into a benefit for the user, decreasing her anxiety, and reducing the costs of the screening program.

## Aims

The aim of this report is to analyze the efficacy, safety and cost-effectiveness for the NHS of digital breast tomosynthesis (DBT) compared to 2D digital mammography in breast cancer screening in women aged 50-69 years.

## Methods

After formulating the research question, a preliminary contextual search was carried out and then several bibliographic search strategies were defined for different databases (MEDLINE, EMBASE and Cochrane library). The searches were mainly oriented to know the effectiveness, safety and

cost-effectiveness according to the question formulated. The selection, filtering and synthesis of the information was carried out in duplicate and in case of discrepancy, this was resolved by consensus or by a third researcher. After the formulation of the research question, a preliminary contextual search was carried out and then several bibliographic search strategies were defined for different databases (MEDLINE, EMBASE and Cochrane library). The searches were mainly oriented to know the effectiveness, safety and cost-effectiveness according to the question formulated. The selection, filtering and synthesis of the information was carried out in duplicate and in case of discrepancy, this was resolved by consensus or by a third researcher.

For quality assessment, the AMSTAR-2 tool was used for systematic reviews, and the QUADAS-2 tool was used for studies evaluating the efficacy of diagnostic tests.

Evidence synthesis was performed using the GRADE methodology with the GRADE-Pro tool.

The results and conclusions were agreed upon by the authors as a whole.

## Results

### Effectiveness results:

The results on the effectiveness of tomosynthesis with synthesized mammography versus digital mammography after meta-analysis were as follows:

- Performing screening with DBT including SM increases the breast cancer detection rate (RR: 1.37 CI<sub>95%</sub> 1.24; 1.52) in relative terms and in absolute terms by 2 per thousand.
- In terms of recalls, it offers a decrease in the rate of recalls (RR: 0.76 CI<sub>95%</sub> 0.63; 0.92) which in absolute terms means about 12 fewer per thousand patients screened.
- In this sense, the positive predictive value of recalls (PPV-1) is also increased by 75 per thousand in absolute terms (in relative terms RR: 1.64 CI<sub>95%</sub> 1.43; 1.89) in screening with DBT plus SM versus DM.
- No difference in the rate of interval cancers (RR: 0.80 CI<sub>95%</sub> 0.58, 1.10) is evident between the two screening strategies.

### Safety results

In most of the studies analyzed in this report, a slight increase in the mean glandular dose of ionizing radiation received with DBT plus MS versus isolated DM seems to be objectified.

## Cost-effectiveness results

A decrease in the cost of DBT could make it cost-effective in breast cancer screening. Currently the cost-effectiveness threshold calculated for Spain is 21,000 - 24,000 €/AVAC gained.

## Key ideas

- Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women and the one that causes the most deaths in Spain. Population screening is the most effective method to detect breast cancer at an early age and reduce mortality.
- Breast cancer screening by performing DBT that includes MS slightly improves breast cancer detection, but this discrete effect in a population-based strategy that affects a large number of women could have a large impact in absolute terms.
- The use of DBT in screening appears to decrease recalls possibly derived from a lower incidence of false positives. In addition, the positive predictive value in women who were recalled is higher with DBT than with conventional mammography.
- However, no benefit in terms of reduction in the rate of interval cancers has been demonstrated.
- Based on observational studies, with disparate outcome variables, there seems to be a slight increase in the average glandular dose of ionizing radiation received with DBT plus SM versus DM alone, but clinical trials that provide more solid evidence and evaluate health outcome variables would be necessary.
- The impact in terms of health, survival and quality of life, mainly, could not be demonstrated in the light of the available evidence.
- From a cost-effectiveness analysis point of view, the cost-effectiveness of DBT as a screening test with respect to DM is strongly influenced by the additional cost of DBT, which is dependent on the reading time, the cost of investment in the new devices and the need to increase the infrastructure for archiving and manipulation of the image files.

# Participantes

## Equipo elaborador

Participantes	Aportación	Agencia/organización
Blanca Novella Arribas	Coordinación y autoría	UETS-Madrid
Francisco Rodríguez Salvanés Pilar Loeches Belinchón Gustavo Mora Navarro	Autor	UETS-Madrid
Elena Bartolomé Benito	Autor	Responsable de cribados de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Aseguramiento. SERMAS
Teresa Presa Abós	Autor	Radióloga de mama en el Hospital Universitario Ramón y Cajal Investigadora colaboradora IRyCIS
M <sup>a</sup> Isabel Díez Pérez de las Vacas	Autor	Jefe de sección de Patología Mamaria y Ginecológica del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

## Revisores externos

Participantes	Agencia/Organización
M <sup>a</sup> Ángeles Carballo Carrillo	Coordinadora Técnica del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (DEPRECAM)
Marina Alvarez Benito	Radióloga en el Servicio de Radiodiagnóstico y Cáncer de mama del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Lucía Grana Lopez	Radióloga y coordinadora de la Unidad de Patología Mamaria (UPM) del Hospital Universitario Lucas Augusti. Lugo
Ana Rodríguez Arana	Jefa de Radiología de Unidad de Mama del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

# Justificación

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres españolas, aproximadamente 34.750 cánceres de mama se diagnosticaron en 2022. A pesar de la elevada incidencia de cáncer de mama existe una leve disminución de la mortalidad, debido a los nuevos tratamientos oncológicos y a la implantación de programas de cribado de cáncer de mama a nivel poblacional. A pesar de ello, el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer de España en las mujeres; en 2020 fallecieron 6.572 mujeres por cáncer de mama en España (1).

El cribado o screening de cáncer de mama consiste en la realización de una mamografía digital (MD) cada dos años, a todas las mujeres del territorio nacional con edades comprendidas entre los 45-50 años y los 69 años. En España el cribado de cáncer de mama se inicia a partir del año 1990 en Navarra, actualmente se extiende a todo el territorio nacional y forma parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS, de forma que todas las CCAA cuentan con un programa de cribado, coordinado a través de la Red de Programas de Cribado de Cáncer y por el Ministerio de Sanidad (2). Algunas CCAA han ampliado la oferta en su propia cartera de servicios.

La mamografía digital bidimensional (2D) es la técnica de cribado actual en nuestro sistema sanitario y es la prueba de imagen que dispone de evidencia científica como método de diagnóstico para la detección precoz del cáncer de mama. Sin embargo, la técnica de mamografía 2D tiene varias limitaciones; la mayor limitación es la superposición de tejido fibroglandular dado que sólo adquirimos dos imágenes en diferentes proyecciones por cada mama (3). Esta limitación ocurre sobre todo en las mamas densas (mamas con mucho tejido fibroglandular) incrementando los falsos positivos (una mamografía normal que se considera como sospechosa y genera pruebas adicionales no necesarias) y los falsos negativos (el cáncer no es visible en la mamografía que se interpreta como normal) y esto repercute en la disminución de la sensibilidad y la especificidad.

En la revisión realizada por Murcia Salud del 2004 (<https://www.murciasalud.es/preevid/402>) se señala que, para un intervalo de un año, la sensibilidad oscila entre el 71 y el 96%, para un intervalo de dos años esta cifra oscila entre el 53 y el 86%, con una proporción de falsos negativos, para un período de 12 meses, entre el 4 y el 29%. Esta cifra de falsos negativos, conocida como cáncer de intervalo, representa la proporción de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama después de haber tenido una mamografía de cribado informada como normal y antes de la siguiente mamografía de cribado (4).

De las limitaciones de la mamografía digital (MD) surge la necesidad de desarrollar nuevas técnicas de imagen. En el año 2001 aparece la mamografía con tomosíntesis (TMD) con la que se obtienen alrededor de 9 imágenes por angulación del tubo de rayos X de cada mama (en vez de una como en la MD), de forma que permite ver la mama en varios cortes en cada proyección, disminuyendo la superposición tisular y, por tanto, con el potencial para superar la limitación más importante de la MD (5). Inicialmente se comenzó realizando una MD a la que se añadían las imágenes de TMD, ya que mantener el componente 2D es primordial tanto en el cribado como en el diagnóstico. Esto permitía disponer de las ventajas de la MD, añadiendo el beneficio de la TMD.

Con este avance de la tecnología surgió un nuevo reto. La TMD presenta como mayor desventaja el aumento de la dosis de radiación ionizante recibida por la paciente. La dosis de radiación recibida por los pacientes con TMD y MD se expresa mediante la dosis glandular media (MGD), que es la dosis absorbida en el tejido mamario glandular y que representaría la fracción de radiación que podría relacionarse con un mayor riesgo de inducción de cáncer (6).

La MGD por proyección de un estudio de tomosíntesis se sitúa entre 1,7 y 2,2 mGy, que es entre 1 y 1,5 veces la dosis de una MD estándar (7). El uso combinado de TMD con MD (“método combo”), al tratarse de una adquisición dual que obtiene por separado las imágenes de ambos estudios, suma las dosis de radiación de las dos técnicas. A pesar de este incremento total de radiación, ésta permanece por debajo del límite de 3,0 mGy por proyección fijado en la MQSA (Mammography Quality Standards Act) de la Food and Drug Administration (FDA) (8) por lo que se considera a la TMD un procedimiento seguro y se utilizó durante muchos años en su formato combo. Para una mama de aproximadamente 5 cm de espesor y 50% de fracción glandular, la adquisición de imágenes de tomosíntesis añadidas a la MD resultaría en un incremento del 8% en la dosis de radiación a la que se exponen las mujeres en comparación con la mamografía digital (1,3 mGy) (9).

Numerosas casas comerciales, en un intento de mejorar la TMD y fundamentalmente en un intento de reducir la dosis total de radiación fueron un paso más en el desarrollo tecnológico y crearon la imagen mamográfica sintetizada (MS), que se trata de una imagen creada a partir de las imágenes de TMD. Esta imagen sintetizada fue aprobada por la FDA como imagen diagnóstica en 2013 (10) y tiene el potencial de sustituir a la MD y, por tanto, de reducir la dosis de radiación ionizante, reemplazando por tanto la MD más TMD por una TMD con MS.

Otras limitaciones de la TMD serían la necesidad del aumento de la capacidad de almacenamiento de imágenes (ya que cada mamografía va a ocupar mucho más espacio) y el tiempo de lectura del estudio, debido a que

en vez de disponer de 2 imágenes (con MD), se obtienen más de 50 imágenes (con TMD). Estas dos limitaciones podrían encarecer el coste del programa de cribado y deberían de ser cuidadosamente analizadas.

Otro factor limitante para la generalización de esta tecnología podría ser problemas con la conectividad entre centros, pues esta variable dificulta leer estudios realizados en centros a distancia porque el tamaño de los archivos generados dificulta la transmisión de las imágenes.

El sobrediagnóstico sería otro potencial inconveniente del empleo de la TMD en el cribado (la detección de cánceres sin capacidad letal). Los cánceres adicionales detectados por TMD en los grandes cribados poblacionales (OSLO y MALMÖ) correspondieron mayoritariamente a cánceres invasivos grados 2-3, en el 40 y 48%, respectivamente. El uso de la TMD en el cribado mamario no parece llevar aparejado un sobrediagnóstico evidente (11).

Nuestro estudio consiste en valorar la introducción de TMD con MS en los programas de cribado poblacional de cáncer de mama. El objetivo es aumentar la efectividad del cribado, cuyos índices de calidad principales son la tasa de detección de cáncer y número de rellamadas y la reducción de los cánceres de intervalo. La mayor ventaja de la introducción de la TMD en el cribado de cáncer de mama es el aumento de la sensibilidad y de la especificidad de la prueba, lo que permitiría aumentar el número de cánceres detectados y disminuiría la tasa de falsos positivos y de rellamadas y por tanto la necesidad de pruebas complementarias para aclarar hallazgos sospechosos. Con esta ventaja se reduce la carga de trabajo que supone la realización de dichas pruebas en las unidades asistenciales de referencia y la ansiedad en la mujer (al ser rellamada para realizar las pruebas) que es uno de los inconvenientes de los programas de cribado (3).

Una evaluación de coste-efectividad/coste-beneficio de la TMD debería incluir la evaluación de los costes adicionales (por ejemplo, la actualización de equipos o la nueva adquisición de tomografos), el suministro de soporte de tecnología de la información (archivo de imágenes, conectividad...), el mayor tiempo de lectura, así como los beneficios potenciales como mayor detección de cánceres (particularmente cánceres invasivos pequeños), menor tasa de falsos positivos y reducción del número de pruebas de diagnóstico adicionales y de los cánceres de intervalo (3).

En 2018, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) publicó un informe de evaluación sobre la tomosíntesis digital en el cáncer de mama en el que se concluía que la combinación de imagen 2D+3D en el cribado se mostraba como una prueba excelente. El rendimiento global de la prueba fue muy bueno, aunque la especificidad de esta técnica en el cribado fue mayor que en el diagnóstico. No obstante, no se disponía de estudios que analizaran el efecto que tendría añadir la tomosíntesis a la mamografía en el cribado o diagnóstico sobre los resultados en

salud. Por otro lado, el principal problema metodológico en la mayoría de los estudios que se analizaron en este informe fue la no confirmación de los resultados negativos mediante la histología, lo que pudo haber sobreestimado tanto la sensibilidad como la especificidad de la tomosíntesis (12).

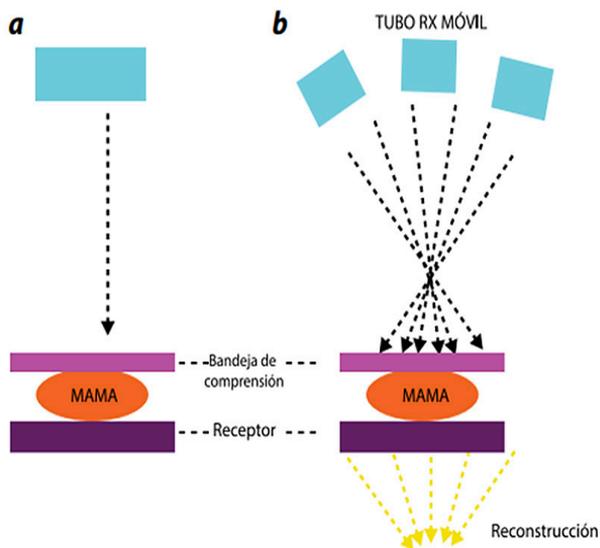
La reciente finalización de varios estudios justifica la presente actualización, que surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y prestaciones del SNS.

# 1. Introducción

## 1.1 Tecnología objeto de la evaluación en una enfermedad o condición clínica determinada

La tomosíntesis mamaria digital (TMD) es una técnica de imágenes 3D, que tiene el potencial de mejorar la precisión de la mamografía al reducir la superposición del tejido mamario, en comparación con la mamografía digital cuyas imágenes son una única proyección 2D estándar.

La TMD se basa en la adquisición de imágenes (de baja dosis de radiación) de la mama comprimida en múltiples ángulos mediante el barrido del tubo de rayos X en un arco prefijado, permitiendo la reconstrucción cuasi tridimensional de la mama en cortes de 1mm de grosor paralelos al detector (5). El rango de ángulos empleados varía de 15 a 50° y la duración de la adquisición entre 4 y 25 segundos según el fabricante. Los tiempos de barrido deben ser bajos para acortar el tiempo de compresión mamaria y reducir la borrosidad por movimiento. Con esta técnica se generan múltiples imágenes que una vez reconstruidas se envían a una estación de trabajo, donde se pueden visualizar de forma individual o en modo dinámico, lo que conlleva un aumento del tiempo de lectura radiológica, ya que se pasa de analizar cuatro proyecciones de la MD a múltiples imágenes de la TMD, aunque con tiempos que se mantienen dentro de los rangos recomendados por la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). La estación de trabajo permite conocer el grosor de corte reconstruido y la posición de corte respecto al detector.



Tomado de: Palazuelos G, Trujillo S, Mejía M, et al Tomosíntesis la nueva era de la mamografía.

La TMD se puede utilizar de manera combinada con la mamografía digital convencional (método combo), adquiriendo por separado las imágenes, ofreciendo la ventaja de una evaluación rápida y facilitando la comparación con estudios previos, siendo su mayor inconveniente la dosis de radiación. Por ello con el desarrollo de la imagen 2D sintetizada (MS) que simula una imagen de mamografía digital conseguida a partir de las imágenes de tomosíntesis, se eliminaría la adquisición de la MD. En estos casos las pacientes recibirían solo la radiación correspondiente al estudio de tomosíntesis. Esto representa una reducción del 39-45% de la dosis respecto al estudio combinado de MD con TMD, hecho de especial relevancia en un programa de cribado (7).

Para la TMD con MS se adquiere cada seno en dos proyecciones una en cráneo caudal (CC) y otra en medio lateral oblicuo (MLO) y se genera de manera virtual la MS para cada proyección sustituyendo a la MD convencional con el consecuente ahorro de dosis y sin perjudicar la capacidad diagnóstica. De esta manera, la exposición de rayos X para cada proyección es relativamente pequeña y la dosis glandular media es comparable con la mamografía digital.

Cómo principales ventajas para destacar de la TMD con imagen sintetizada son: la mejora la visibilidad de los cánceres (con aumento de la tasa de detección de cáncer) y la mejora de la diferenciación entre imagen con características malignas y no malignas (disminución de falsos positivos). La

expectativa es que los cánceres pequeños, que pueden estar oscurecidos por el tejido fibroglandular normal en las imágenes de proyección MD estándar, puedan detectarse más fácilmente usando TMD con MS, particularmente en mujeres con senos radiológicamente densos (3).

A la hora de implementar la TMD con imagen sintetizada dentro de un programa de cribado debemos tener en cuenta; la evidencia científica, la variabilidad de los aparatos disponibles, sus métodos de captura de imágenes, sus pautas para la obtención de la imagen sintetizada, la aprobación de la imagen sintetizada como imagen diagnóstica por la FDA y las necesidades de almacenamiento de datos.

## 1.2. Tecnología utilizada o manejo actual del problema de salud

Actualmente, todas las CCAA cuentan con un programa de cribado de cáncer de mama, coordinado a través de la Red de Programas de Cribado de Cáncer y por el Ministerio de Sanidad (2).

Para coordinar los procesos se usan como referencia las guías europeas de garantía de calidad en cribado y diagnóstico de cáncer de mama, elaboradas en el seno de la Comisión Europea. Recientemente, la “European Commission Initiative on Breast Cancer” (ECIBC) ha desarrollado nuevas recomendaciones basadas en la última evidencia científica respecto al cribado y diagnóstico del cáncer de mama (13).

El Programa de cribado del cáncer de mama del Sistema Nacional de Salud consiste en la realización de una mamografía bienal en mujeres de edad comprendida entre los 50 y 69 años, ambos años incluidos (2). El cribado de mama con mamografía es reconocido como el método más eficaz para detectar el cáncer de mama en etapa temprana y algunos estudios han demostrado que reduce la mortalidad y morbilidad por cáncer de mama en torno a un 40% (3). La mamografía digital bidimensional (MD2D) es la técnica de cribado actual en nuestro sistema sanitario, aunque ya existen algunos grupos de trabajo que han adoptado la tomosíntesis (TMD) en la práctica habitual de sus programas de cribado poblacional.

Sin embargo, como ya hemos comentado anteriormente la mamografía no muestra la misma efectividad en todas las mujeres, siendo una de sus principales limitaciones la superposición de tejido fibroglandular denso dentro de la mama, lo que disminuye la visibilidad de anomalías malignas o simula la apariencia de una anomalía. Se ha demostrado que entre el 20 y el 30% de los cánceres no se detectan mediante el cribado estándar y estos se diagnostican cuando las mujeres presentan síntomas en el intervalo entre los

cribados de rutina (cáncer de intervalo). Algunos falsos negativos se deben al enmascaramiento condicionado por la superposición tisular, mientras que los falsos positivos se originan por imágenes de sumación del parénquima mamario normal que simulan lesiones de sospecha, condicionantes de rellamadas, para esclarecer la naturaleza de la superposición (3).

La sensibilidad de la mamografía está cifrada en torno a un 75-80% y disminuyendo hasta el 50% en mujeres con mamas densas. Mientras que la especificidad o probabilidad de tener un resultado negativo cuando no existe un cáncer de mama es superior al 90% (4).

La calidad técnica de la MD tiene un papel fundamental en la capacidad diagnóstica de este método, dado que no se puede estudiar lo que no está incluido en el estudio. Es primordial asegurar la inclusión de toda la mama en el estudio, comprimir de manera adecuada, evitar artefactos, el movimiento de la paciente, así como garantizar una adecuada resolución y contraste de la imagen (la calidad técnica es igualmente fundamental cuando la prueba diagnóstica empleada sea la TMD).

Los objetivos principales de la incorporación de la tomosíntesis digital con imagen sintetizada en el cribado de cáncer de mama son: aumentar la tasa de detección de cánceres, el diagnóstico de cánceres más pequeños y la disminución de la tasa de rellamadas. Esta disminución del número de rellamadas se traduce en un beneficio para la usuaria, disminuyendo su ansiedad, y reduciendo los costes del programa de cribado (14). Esta tecnología ha demostrado conseguir mejores resultados en diversos estudios europeos con un aumento en la tasa de detección que ronda entre un 30-90% y centrándose esta mejoría en la detección de cánceres más pequeños con axila negativa (enfermedad incipiente) y en una reducción en torno al 16-18% en el número de rellamadas (7,15).

### 1.3. Técnica del procedimiento de cribado con mamografía

La mamografía digital es una exploración radiológica que utiliza radiación ionizante de baja energía lo que permite una mejor discriminación entre las diferentes densidades radiológicas que componen el parénquima mamario. El mamógrafo digital consta de un tubo de rayos X que emite fotones de baja energía, que producen una señal eléctrica que es recogida por un receptor que es el detector que almacena dicha señal como una matriz bidimensional, existiendo diferentes tecnologías según el fabricante, que transforma la señal de la carga eléctrica en una imagen. El procesado de imágenes tiene diferentes fases hasta obtener una imagen diagnóstica.

Habitualmente se realizan dos proyecciones por cada mama, una en craneocaudal (CC) y otra en oblicua medio-lateral (MLO) para incluir la mayor cantidad de tejido mamario y que precisa de la compresión mamaria durante unos segundos.

Las imágenes obtenidas son valoradas por dos radiólogos especialmente formados, emitiendo un informe a doble ciego e independiente y ofreciendo un diagnóstico de consenso único o arbitraje por un tercer lector. La nomenclatura empleada para el informe radiológico es el BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System).

La densidad mamaria es clasificada en cuatro categorías dependiendo de la cantidad de tejido mamario y etiquetadas con las cuatro primeras letras del abecedario

Cuando el resultado es negativo, la mujer puede continuar el cribado según su edad y su grupo de riesgo y cuando el resultado es positivo será necesario realizar pruebas complementarias para confirmar o descartar la presencia de enfermedad, (nuevas proyecciones mamográficas, mamografías con contraste intravenoso o ecografías). Para ello se cita a la paciente en una unidad de diagnóstico (rellamada).

El objetivo de las mamografías de cribado es, en caso de confirmarse la presencia de tumor maligno, detectar lesiones en fases tempranas posibilitando un tratamiento precoz y menos agresivo, aumentando la eficacia de los tratamientos y reduciendo así el riesgo de morbilidad y mortalidad.

## 1.4. Indicaciones clínicas en la que se ha utilizado la tecnología objeto del informe

En la actualización del contenido de esta cartera publicada en el año 2014 (Orden SSI/2065/2014) se concretaron las bases para ofrecer su realización en forma de programas organizados de carácter poblacional:

- a) Población objetivo: mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años.
- b) Prueba de cribado: mamografía.
- c) Intervalo entre exploraciones: 2 años.

Fuera de este intervalo de edad, que algunas comunidades autónomas (CCAA) han ampliado a los 45 y 71 años y en las unidades de diagnóstico se ofrece la realización de mamografías de cribado de forma individual en función de la presencia de factores que incrementan significativamente el riesgo individual de desarrollar la enfermedad, incluyendo riesgo hereditario y de acuerdo con protocolos específicos para cada situación. (16).

En 12/2022 el Consejo de la Union Europea (<https://www.boe.es/doue/2022/473/Z00001-00010.pdf>), teniendo en cuenta las pruebas presentadas en las directrices europeas sobre el cáncer de mama, recomienda el cribado con mamografía en mujeres de entre 50 y 69 años, proponiendo que se amplie con un límite de edad inferior de 45 años (cribado bienal o trienal) y un límite superior de 74 años (cribado trienal) (13).

Desde el 2008 la TMD tiene la certificación de la CE (Comunidad Europea) y la FDA la aprobó en 2011 para su uso en la práctica clínica diaria (17). Desde entonces, la TMD se utiliza de forma rutinaria, fuera de los programas de cribado, en las unidades de diagnóstico de mama, cuando dispone de ella. En mujeres con síntomas se ha probado ser superior a la MD para la detección y caracterización de lesiones (18).

Asimismo, la TMD ha reemplazado a la MD en estudios de seguimiento en mujeres con antecedentes de cáncer de mama y tratamiento conservador, habiendo demostrado también superioridad en cuanto a la detección de pequeñas lesiones y la caracterización de imágenes (19).

## 1.5. Carga del problema de salud

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública debido a su alta incidencia y morbimortalidad. Es el tumor maligno más frecuente en la mujer a nivel mundial. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida (20). En los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 9%, mientras que en España es de un 7%. En España se diagnosticaron 33.431 nuevos casos en 2019, lo que representa el 30% de todos los tumores femeninos, con una incidencia anual de 139 casos por cada 100.000 mujeres (1).

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres, falleciendo más de 6.300 en el año 2019 y situándose la tasa de fallecimientos en torno a 26 por cada 100.000 mujeres (21). Estos datos representan cerca del 15% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en España, y el 3,3 % del total de muertes entre las mujeres (22). En 2020 se estimaron 684.996 muertes por cáncer de mama en todo el mundo (23).

Durante los últimos años se ha producido un ligero descenso en la mortalidad por cáncer de mama. Esto es debido a dos motivos principalmente, uno es al desarrollo de nuevas terapias oncológicas y otro es la generalización de los programas de cribado de cáncer de mama. El cribado de cáncer de mama permite la detección del cáncer en estadios precoces (tumor de pequeño tamaño), lo que facilita los tratamientos, siendo estos menos agresivos y con menor morbimortalidad (24,25,26).

El diagnóstico de cáncer de mama tiene una repercusión emocional en la mujer y su entorno social, con un impacto difícil de cuantificar. Además, también tiene un impacto económico en la sociedad, ya que estas mujeres, generalmente jóvenes y en edad reproductiva ven suspendida su actividad laboral durante los meses que dura el tratamiento e incluso posteriormente. Los tratamientos son menos agresivos y con menor morbimortalidad cuando el cáncer de mama es de menor tamaño, muchos de ellos diagnosticados con el programa de cribado. Este coste social y económico debería de considerarse también a la hora de hacer balance riesgo-beneficio de cualquier cambio en los programas de cribado.

## 2. Alcance y objetivos

### 2.1. Población diana

Mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años, con un intervalo bienal, siendo la población diana en España de 6.325.840 mujeres.

### 2.2. Nivel asistencial

El ámbito de aplicación es en Atención Primaria y en Atención Hospitalaria del SNS.

### 2.3. Objetivos

Evaluar la seguridad y efectividad de la tomosíntesis mamaria digital (TMD) comparando con mamografía digital 2D en el cribado de cáncer de mama.

El fin último es permitir tomar decisiones sobre la recomendación e indicaciones de estas tecnologías en el SNS.

## 3. Metodología

La tecnología objeto de este informe (tomosíntesis digital de mama) se ha ido implantado de forma progresiva en los últimos años en los programas de cribado, inicialmente de forma aislada y posteriormente algunos grupos la asociaban con la mamografía digital de mama como forma de incrementar la eficacia diagnóstica (27,28), si bien la dosis de radiación recibida por las pacientes también era mayor (29).

Posteriormente la técnica de la TMD permitió añadir una reconstrucción por software con características semejantes a la MD sin incrementar la dosis de radiación (mamografía sintética- MS). Esta es la técnica cuya efectividad y seguridad será objeto de este informe.

### 3.1. Búsqueda bibliográfica

Con el objeto de identificar documentos que permitan responder directamente a las preguntas con informes ya elaborados, se realizó una búsqueda sistemática de informes de evaluación o GPC en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (CRD, Cochrane Library, Medline y Embase), y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías, así como en:

- TripDatabase, International Guidelines Library (GIN)
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- CRD-DARE

Esta búsqueda se efectuó siguiendo los criterios definidos por EUnetHTA (30). Todos los documentos identificados en la búsqueda se muestran en el anexo 1.

Dado que no fue posible realizar una adaptación de informes ya realizados tomando como orientación la herramienta EUnetHTA HTA Adaptation toolkit, el equipo de autores decidió que la elaboración del presente informe debía realizarse mediante revisión sistemática de la literatura siguiendo la metodología descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (31) realizada dentro de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS).

Tras el análisis de los documentos que evaluaban la tecnología y te-

niendo en cuenta la relativa amplia experiencia con esta tecnología, la búsqueda de evidencia se dirigió, en primer lugar, a la identificación de RS y posteriormente a ensayos clínicos.

Las búsquedas se cerraron en octubre de 2022 y se realizaron en MEDLINE, EMBASE, y Cochrane Library. La selección de estudios se realizó teniendo en cuenta el formato PICO de la pregunta y los diseños definidos. Se utilizarán los estudios publicados en los idiomas inglés y español.

La bibliografía se gestionó con la ayuda del gestor bibliográfico Zotero que también fue utilizado para la eliminación de duplicados y en celdas de tablas EXCEL organizadas ad hoc.

## 3.2. Evaluación de la calidad

La evaluación del riesgo de sesgo de las RS se realizó con la ayuda de la herramienta AMSTAR-2 para las RS (32) y la herramienta QUADAS-2 (33) para los ensayos clínicos de evaluación de eficacia de pruebas diagnósticas.

Esta evaluación se realizó por dos autores que fueron también los responsables de la extracción de la información precisa para la elaboración de las tablas de perfil de la evidencia. Las discrepancias entre los observadores se resolvieron por consenso o con la participación de un tercer autor.

## 3.3. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

La extracción de datos se realizó por duplicado en tablas diseñadas “ad hoc”. Tras la búsqueda bibliográfica se elaboraron archivos con los resúmenes de los trabajos identificados con la ayuda del sistema de gestión de la bibliografía Zotero. De esta forma se identificaron y eliminaron las publicaciones duplicadas y se constituyó una base de datos de trabajo para cada pregunta.

A continuación, dos miembros del equipo de trabajo en paralelo y de forma ciega seleccionaron los artículos susceptibles de ser revisados a texto completo, eliminando aquellos que a su juicio no debían ser incluidos en la revisión.

Posteriormente se realizó la síntesis de la evidencia y la valoración de la calidad de la misma utilizando la metodología del sistema GRADE, produciéndose al final las tablas de síntesis correspondientes de cada pregunta. El grupo de trabajo encargado de las síntesis y valoración de la evidencia estuvo constituido por el equipo elaborador.

Se utilizó la aplicación REVMAN 5.4.1 (34) para la realización de los metaanálisis, la estimación conjunta de los resultados de los diferentes trabajos y posteriormente se integró la información extractada en las tablas de resumen de la evidencia elaboradas con la ayuda de la aplicación GRADE-PRO-GDT (35).

### 3.4. Pregunta PICO

Basándose en el estado de desarrollo de la tecnología y el conocimiento de los autores sobre los programas de cribado se determinó la necesidad de responder a la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de Investigación	
Descripción	Alcance
Población	Mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años
Intervención	Tomosíntesis mamaria digital
Comparación	Mamografía digital 2D
Resultados de efectividad	Tasa de detección de cáncer (nº de cánceres detectados/1000 mujeres examinadas) Detección de cáncer en estadios más precoces (nº o porcentaje) Disminución tasa de rellamadas (nº de mujeres rellamadas/100 mujeres examinadas) Proporción de positivos en mujeres rellamadas Disminución de pruebas complementarias Disminución de la tasa de falsos positivos Disminución cáncer de intervalo (bienal) Aplicabilidad de la inteligencia artificial
Resultados de seguridad	Dosis de radiación Sobret ratamiento

# 4. Resultados

## 4.1. Resultados de la búsqueda contextual

Como paso previo a la elaboración de las preguntas de investigación y para identificar con claridad el contexto de uso de esta tecnología en el cribado de cáncer de mama, se realizó una búsqueda panorámica de documentos secundarios como GPC, informes de ETS y documentos de sociedades científicas.

Los resultados de los documentos identificados se detallan a continuación:

El uso de TMD para programas de cribado de cáncer de mama en mujeres asintomáticas de 50 a 69 años y con riesgo promedio se menciona en distintas GPC:

- **La GPC del Colegio Italiano de Radiólogos de Mama (ICBR), la Sociedad Italiana de Radiología Médica (SIRM) y el Grupo Italiano de Mamografía Screening (GISMa)** (36) de 2016 concluye, al comparar con el uso de MD, que la adopción generalizada de TMD como herramienta de cribado en cáncer de mama para mujeres de riesgo promedio debería esperar una evidencia más concluyente, en particular, una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la tasa de cáncer de intervalo. La detección con mamografía digital es eficaz para reducir la mortalidad, y señalan que cuando esta evidencia esté disponible para la TMD, todas las mujeres asintomáticas con riesgo promedio podrán someterse a exámenes de cribado con ella. Por otro lado, el riesgo de un mayor sobrediagnóstico y problemas organizativos, como el aumento del tiempo de lectura, sugieren también esperar una evidencia más consistente antes de adoptar la TMD para el cribado poblacional (37).
- **En la GPC de CTFPHC (Canadian Task Force on Preventative Health Care)** (38) de 2018, el grupo de trabajo determinó que las recomendaciones para la detección de cáncer de mama deben seguir siendo similares a las de la guía del grupo de trabajo de 2011. En esta GPC las recomendaciones que se aplican a mujeres de 40 a 74 años con riesgo promedio de cáncer de mama son las siguientes:

- Mamografía digital:
  - No recomiendan realizar MD para mujeres de 40 a 49 años (recomendación condicional; evidencia de certeza baja).
  - Se recomienda MD para mujeres de 50 a 69 años cada 2 a 3 años (recomendación condicional; evidencia de certeza muy baja).
  - Se recomienda MD para mujeres de 70 a 74 años cada 2 a 3 años (recomendación condicional; evidencia de certeza muy baja).
  
- Otras modalidades de cribado (RM, TMD, ultrasonido):
  - No se recomiendan para detectar cáncer de mama en mujeres con riesgo promedio (recomendación fuerte; sin evidencia).
  
- Las **Directrices Europeas sobre el Cribado y Diagnóstico del cáncer de mama, el Grupo de Desarrollo de Directrices (GDG) del ECIBC (Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de mama) en 2018** (39) hacen una recomendación para las mujeres asintomáticas de 50 a 69 años con un riesgo promedio de cáncer de mama en el contexto de un programa de detección organizado:
  - Cribado con mamografía digital vs TMD (recomendación condicional, muy baja certeza de la evidencia).
  - Cribado con mamografía digital sola vs el cribado con ambas, es decir, TMD con MD (recomendación condicional, muy baja certeza de la evidencia).

El GDG sugiere, por tanto, que no se utilice la tomosíntesis digital de mama (TMD) en el contexto de un programa de cribado (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja).

En la **actualización de 2020**, la recomendación es usar TMD o MD (recomendación condicional, muy baja certeza de la evidencia). El GDG, teniendo en cuenta los efectos indeseables y los deseables y la certeza de la evidencia, consideró que la balanza probablemente favorezca a la TMD; para esta recomendación no hubo consenso del GDG y se alcanzó por mayoría tras una votación.

En la última **actualización en 06/2022** de las Directrices Europeas sobre el Cribado y Diagnóstico del cáncer de mama, el Grupo de Desarrollo de Directrices (GDG) del ECIBC (Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de mama) hace la siguiente recomendación sobre si debería utilizarse el cribado mediante tomosíntesis mamaria digital frente a la mamografía digital en los programas de cribado organizados para la detección precoz del cáncer de mama en mujeres asintomáticas entre 50 y 69 años de edad con riesgo promedio:

- Detección con TMD o mamografía digital (recomendación condicional, muy baja certeza de la evidencia)
- No usar ambas, es decir, TMD con mamografía digital (recomendación condicional, muy baja certeza de la evidencia)

El GDG acordó estas recomendaciones por consenso. La decisión sobre esta recomendación tiene en cuenta el equilibrio entre efectos deseables e indeseables que probablemente favorece a la TMD, pero en el contexto de muy baja certeza de la evidencia y ausencia de datos sobre el impacto posterior de las intervenciones sobre la mortalidad y la morbilidad. Los nuevos estudios que aportan datos sobre uso de recursos y de coste efectividad parecen favorecer a la MD en varios entornos, con una mayor certeza de la evidencia de los recursos necesarios.

Esta recomendación se actualizó durante la última reunión del GDG teniendo en cuenta la evidencia disponible hasta el 15 de abril de 2021. [<https://healthcarequality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>]

• **La GPC del NCCN de 2022 (National Comprehensive Cancer Network)**

(40) de cribado y diagnóstico del Cáncer de Mama recomienda la TMD (si está disponible) en mujeres asintomáticas de edad  $\geq 40$  años con riesgo promedio. En esta guía se hace referencia a múltiples estudios que muestran que la tomosíntesis puede disminuir las tasa de rellamada y mejorar la detección del cáncer en comparación con la mamografía 2D. En cuanto a seguridad, el uso de mamografía 2D y TMD da como resultado el doble de exposición a la radiación en comparación con mamografía sola. Sin embargo, este aumento en la dosis de radiación es inferior a límites de dosis de radiación establecidos por la FDA para mamografía estándar. La dosis de radiación se podría minimizar por técnicas de tomosíntesis más novedosas que crean una imagen 2D sintética, lo que podría obviar la necesidad de una imagen digital convencional.

El Panel de expertos de NCCN enfatiza la adopción de estrategias e investigaciones para reducir los daños de la detección (falsos positivos y sobrediagnóstico) en lugar de aumentar la edad para iniciar el screening y, potencialmente, retrasar de esta forma estos problemas. Esto incluiría nuevas modalidades de imágenes que mejoran la detección del cáncer de mama con menos rellamadas (p. ej., tomosíntesis). En esta guía, se pone de manifiesto la necesidad de que la investigación defina mejor la biología del cáncer de mama para que las lesiones que no están destinadas a progresar no sean tratadas o sean tratadas de forma menos agresiva.

- Todas las recomendaciones del panel de expertos de la NCCN son 2A (evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada).

Tras el análisis de estos documentos, no fue posible adaptar las recomendaciones incluidas en ellos ya que las conclusiones no eran muy robustas y las recomendaciones eran débiles e incluso con sentidos contrarios.

Por este motivo se realizó una búsqueda de evidencia que se dirigió en primer lugar, teniendo en cuenta la relativa amplia experiencia con esta tecnología, a la identificación de RS y posteriormente a EC con fecha posterior a la RS elegida.

## 4.2. Eficacia de la TMD como prueba de cribado de cáncer de mama

### 4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios:

#### Revisiones sistemáticas

Los principales criterios de inclusión están basados en la descripción de la población estudiada, la definición de la intervención objeto de evaluación y la adecuación de los desenlaces a la pregunta planteada.

La estrategia y resultado de este proceso se muestra en el diagrama de flujo del anexo 1.3

En primer lugar, fueron identificadas 30 publicaciones (anexo 1.4.1); de ellas fueron seleccionadas para su lectura a texto completo 15 y tras esta lectura solo 5 revisiones sistemáticas fueron susceptibles de ser empleadas en la resolución de la pregunta. Las causas de exclusión, descritas en el anexo 1.6.1, fueron principalmente la composición del grupo experimental y la falta de resultados sobre la efectividad de las técnicas de cribado comparadas.

En la siguiente tabla se describen las características principales de las RS seleccionadas y su relación con los distintos ensayos clínicos que incluyen.

**Tabla 1. Revisiones sistemáticas incluidas**

ESTUDIOS	Giampietro 2020	Alabousi 2021	Houssami 2021	Zeng 2021	Heywang - Köbrunner 2022
Skaane 2013	Incluido				
Aujero 2017		Incluido		Incluido	Incluido
Freer 2017		Incluido		Incluido	Incluido
Bernardi 2016 (STORM – 2)	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido
Hofvind 2018 (OVV study))	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido	Incluido
Romero Martin 2018	Incluido			Incluido	Incluido
Ambinder 2018		Incluido		Incluido	
Skaane 2018 (Oslo Tomosynthesis Trial)		Incluido		Incluido	Incluido
Caumo 2018 (Verona screening pro- gram)		Incluido		Incluido	Incluido
Houssami 2019	Incluido			Incluido	Incluido
Hofvind 2019 (To-Be)	Incluido	Incluido		Incluido	Incluido
Bernardi 2020 (Trento DBT study)				Incluido	Incluido
Zuckerman 2020				Incluido	
Cohen 2020				Incluido	

A continuación, se muestran los desenlaces de interés que se incluyen en cada una de las 5 RS seleccionadas.

**Tabla 2. Desenlaces de efectividad evaluados en las RS**

ESTUDIOS	Giampietro 2020	Alabousi 2021	Houssami 2021	Zeng 2021	Heywang-Köbrunner 2022
Detección de cáncer	✓	✓	✓	✓	✓
Detección de cáncer en Estadios más precoces	✓	✓	✓	✓	✓
Disminución tasa de rellamadas (incremento VPP)	✓	✓		✓	✓
Disminución de pruebas complementarias				✓ (biopsia)	✓ (biopsia)
Disminución de la tasa de falsos positivos	✓	✓		✓	✓
Disminución de cáncer de intervalo (bienal)			✓	✓	✓

Como se puede observar, los trabajos de Zeng 2021 y Heywang-Köbrunner 2022 son los que contienen referencias más actualizadas y los que incluyen más estudios originales. Los trabajos que incluye la revisión de Zeng 2021 no incluidos en la de Heywang-Köbrunner 2022 no aportan información relevante para el presente informe, esencialmente debido a que el trabajo de Zeng tiene más objetivos que no son de utilidad para responder a la pregunta de este informe.

La aplicabilidad de la inteligencia artificial no es una variable que haya sido incluida en ninguna de los estudios de las revisiones seleccionadas.

Dado que la presentación de resultados es más clara en la publicación de Heywang-Köbrunner (41), decidimos emplear ésta para la elaboración de los resultados en este informe. No obstante, las magnitudes de las estimaciones de los resultados son semejantes en los dos trabajos.

Esta revisión fue evaluada con los criterios de AMSTAR-2 (anexo 2.1) y fue calificada como de muy baja calidad, esencialmente debido a la falta de evaluación del sesgo de publicación y que la búsqueda se realizó únicamente en una base de datos (ambos criterios críticos de valoración). No obstante, los autores del presente informe evaluaron el sesgo de publicación (anexo 2.3) y analizaron la semejanza de los estudios encontrados en la revisión alternativa (Zeng 2021), realizada en tres bases de datos y la valoración de los autores aconsejó incluirla como la referencia principal en la resolución de la pregunta.

El resultado de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la RS realizado por los autores de la misma mediante la escala QUADAS-2 (33) se muestra en el anexo 2.2. Todos los estudios se evaluaron con un riesgo de sesgo alto en el “flujo de tiempo”, ya que no todas las mujeres recibieron la misma prueba de referencia después de la selección. Un riesgo de sesgo bajo requeriría que todas las mujeres, incluidas las mujeres con hallazgos discretos en el cribado, se sometieran posteriormente a una evaluación histopatológica para su verificación. Debido a que esto no es éticamente aceptable, los estudios evaluados con un riesgo de sesgo alto sólo en el dominio “flujo y tiempo” se evaluaron con un riesgo de sesgo general bajo.

### **Ensayos clínicos:**

Dado que las dos revisiones más actualizadas cerraron sus búsquedas de evidencia a principios de 2021, se realizó una búsqueda complementaria de ensayos clínicos publicados desde enero de 2021 hasta octubre de 2022.

La estrategia de búsqueda y su resultado se muestran en el diagrama de flujo del anexo 1.3.

Tras la búsqueda bibliográfica y una vez eliminados los estudios duplicados, se hizo una selección de los trabajos publicados en el periodo descrito mediante lectura del texto completo, buscando específicamente los trabajos que aportasen pacientes no incluidos en los ensayos sintetizados en la RS escogida y cuyos desenlaces estuviesen entre los recogidos en la formulación de la pregunta de este informe. Fueron analizados a texto completo 29 estudios.

La relación de los excluidos y las causas de exclusión se muestran en el anexo 1.6.2.

Finalmente, el único EC que fue preciso incorporar a los incluidos en la RS fue el de Heindel 2022 (42) pues, aunque es un resultado preliminar de un ensayo en curso, su tamaño muestral, la población intervenida y el diseño multicéntrico y multidispositivo del trabajo le hace especialmente indicado. Por otro lado, a posteriori, las estimaciones que ofrece de los distintos desenlaces que describe son muy semejantes a los encontrados en la revisión seleccionada.

Fue evaluado como de bajo riesgo de sesgo mediante la escala QUADAS-2 (33); el resultado de esta evaluación se muestra en el anexo 2.2.

## 4.2.2. Principales resultados en efectividad

Los resultados sobre la efectividad de la tomosíntesis con mamografía sintetizada frente a la mamografía digital en el presente informe, se obtuvieron realizando el metaanálisis de los resultados comunicados en los trabajos referidos en la revisión sistemática seleccionada (41) junto a los del EC de Heindel (42). Los principales resultados, que también se muestran en el anexo 3, son:

- La realización de cribado con TMD que incluye MS incrementa la **tasa de detección de cáncer de mama** en un factor de 1,37 (RR:1,37 IC<sub>95%</sub> 1,24; 1,52) en términos relativos y en términos absolutos un 2 por mil.
- En cuanto a las rellamadas ofrece una disminución de la **tasa de rellamadas** (RR:0,76 IC<sub>95%</sub> 0,63; 0,92) que en términos absolutos suponen unas 12 menos por mil pacientes sometidas a cribado.
- En este sentido, se incrementa también el **valor predictivo positivo de las rellamadas (PPV-1)** en 75 por mil en términos absolutos (en términos relativos RR:1,64 IC<sub>95%</sub> 1,43; 1,89) en el cribado con TMD y MS frente a MD.
- No se evidencia una diferencia en la **tasa de cánceres de intervalo** (RR:0,80 IC<sub>95%</sub> 0,58; 1,10) entre las dos estrategias de cribado.

Estos resultados ofrecen un moderado nivel de certeza y un bajo riesgo de sesgo (anexo 4), no obstante, existe una discreta heterogeneidad entre los distintos estudios que no llega a penalizar la confianza que presentan los resultados.

## 4.3. Seguridad de la tomosíntesis digital como prueba de cribado de cáncer de mama

### 4.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios:

En el ensayo clínico de Heindel (42) se midió la dosis glandular media (MGD) en los dos grupos de estudio.

No fue posible identificar en la búsqueda otros ensayos dirigidos a evaluar la seguridad en términos de dosis de radiación recibida, por lo que fue preciso realizar una búsqueda secundaria con referencias cruzadas (anexo 1.8).

En la siguiente tabla se muestran los desenlaces de seguridad evaluados en algunos de los estudios que se incluyeron en cada una de las 5 RS seleccionadas.

**Tabla 3. Desenlaces de seguridad evaluados en algunos de los estudios incluidos en la RS**

ESTUDIO	Giampietro 2020	Alabousi 2021	Houssami 2021	Zeng 2021	Heywang-Köbrunner 2022
Dosis de radiación	Bernardi 2016	- Genaro 2018 - Zuckerman 2016 - Bernardi 2016 - Skaane 2014	Bernardi 2016	- Bernardi 2016 - Skaane 2014 - Zuckerman 2016	Bernardi 2016

#### 4.3.2. Principales resultados en seguridad

Se han identificado varios estudios que abordan, entre sus resultados, la dosis de radiación en el cribado poblacional del cáncer de mama, la mayoría de ellos son estudios observacionales y muchos de ellos realizados con un solo dispositivo de adquisición de imágenes. En la siguiente tabla se describen, de forma resumida, sus características más reseñables y la información resumida de las dosis de radiación comunicada.

**Tabla 4. Seguridad. Características de los estudios incluidos**

ESTUDIO	País	Equipo empleado	Ámbito	Radiación glandular en MD (mGy)	Radiación glandular en TMD (mGy)
Skaane,2014 (43)	Noruega	Selenia Dimensions 3D System, software C-View 2D (Hologic, Bedford, MA, USA)	Cribado	Media: 1,58 SD: 0,61	Media: 1,95 SD: 0,58
Bernardi, 2016 (44)	Italia	(Selenia Dimensions Unit operated in COM-BO mode with C-View 2D-software (Hologic Inc, Bedford, MA, USA)	Cribado	Media:1,36 SD:0,51	Media:1,87 SD:0,67
Zuckerman, 2016 (45)	USA	Selenia Dimension; Hologic, Bedford, Mass	Cribado	3,77 (*)	4,20 (*)
Gennaro, 2018 (46)	Italia	Selenia Dimensions system (Hologic, Bedford, MA, USA)	Cribado	P.CC Media:1,36 P.MLO Media:1,37	P.CC Media:1,86 P.MLO Media:1,88
Asbeutah, 2020 (47)	Kuwait	Senographe Essential (General Electric Healthcare, Buc, France)	Estudio clínico	Rango de medianas 3,3 a 6,0 (#)	Rango de medianas 1,8 a 4,0 (#)
Heindel, 2022 (42)	Alemania	No especificado	ECA	Mediana 1,36 mGy (IQR1,02–1,85)	Mediana 1,86 mGy (IQR 1,48–2,45)e

\* Los autores no ofrecieron medida de dispersión.

P.CC: Medidas realizadas en proyección cráneo-caudal.

P.MLO: Medidas realizadas en proyección oblicua.

# Los autores ofrecieron las medianas de las dosis recibidas estratificadas por distintos niveles de espesor de la mama

En todos ellos, se cuantificó la dosis glandular recibida por las pacientes expuestas a una u otra tecnología. Los estimadores estadísticos empleados en la descripción y las propias cuantificaciones no son uniformes, lo que impide la síntesis de los estimadores.

Los trabajos de Gennaro 2018 y Asbeutah 2020 (46,47) informan de las dosis de radiación recibidas estratificadas por el espesor de la mama y por distintos aspectos técnicos, pero no ofrecen claras estimaciones globales. Los trabajos realizados en programas de cribado fueron realizados por varios observadores y, generalmente, en varios centros; el estudio clínico se realizó en un solo centro y un solo grupo de observadores.

Aunque con distintos rangos de valores y dispersión en las mediciones

parece que los trabajos publicados con el sistema de imágenes fabricado por Hologic® proporcionan una menor dosis a las pacientes a las que se les realizó MD que a aquellas a las que se les realizó TMD. En el trabajo de Asbeutah (47) el resultado parece inverso, aunque el equipo es diferente.

- **En el estudio de Skaane et al.** (43) cuando se comparó MD vs TMD/MS se incrementó la dosis media de radiación en la mama de un total de 1,58 mGy para MD a un total de 1,95 mGy para TMD/MS. Este estudio fue realizado en una sola institución y con un solo dispositivo.
- **En el estudio de Bernardi et al** (44) se comparó TMD/MS o TMD/MD vs MD sola. La dosis glandular media estimada de radiación por proyección fue de 1,36 mGy (SD 0,51) de MD, 1,87 mGy (0,67) de TMD y 3,22 mGy (1,16) de MD más TMD. Por tanto, se aprecia un incremento de la dosis glandular media en la mamografía 2D sintética-TMD en comparación con la MD. Este estudio fue realizado con un solo dispositivo.
- **En el estudio de Zuckerman et al.**, (45) Para la TMD/MD, las dosis promedio de MD y TMD fueron de 3,77 mGy y 4,20 mGy, respectivamente, confirmando un aumento de radiación para la TMD frente a MD. Este estudio fue realizado en una sola institución y con un solo dispositivo. No realizaron subanálisis en función del grosor ni la densidad de las mamas.
- **En el estudio de Genaro et al.**, (46) encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dosis glandular media (MGD) entre DM y TMD para todas las proyecciones (**Cranecaudal:** MD=1,366 mGy, TMD=1,858 mGy;  $p < 0,0001$ ; **Medio lateral oblicua:** MD=1,374 mGy, TMD =1,877 mGy;  $p < 0,0001$ ). El análisis de los datos mostró que el aumento promedio de la dosis de TMD en comparación con DM es del 38% (0% - 75%).
- **En el estudio de Asbeutah et al.**, (47) se comparó la dosis glandular media de MD y TMD para diferentes grosores de mama. La dosis glandular media aumenta linealmente con el aumento del grosor de la mama, pero el rango de valores de MGD observados fue menor para TMD en comparación con MD. La mediana de MGD total en mGy para las técnicas MD y TMD para los seis grosores diferentes de mama comprimida fue (3,3, 1,8), (4,5, 2,5), (4,6, 2,6), (5, 3), (5,6, 3,6) y (6, 4), respectivamente. Por tanto, la mediana de MGD total recibida por los pacientes durante una adquisición de TMD de una sola vista fue ligeramente inferior en comparación con una adquisición de MD de dos vistas. La diferencia fue significativa para MGD entre MD y TMD.
- **En el estudio de Heindel et al.**, (42) la dosis glandular media fue de 1,86 mGy (IQR 1,48-2,45) para el grupo de tomosíntesis digital de mama más mamografía s2D y 1-36 mGy (1,02-1,85) para el grupo de mamografía digital, y la mediana del grosor de la mama comprimida fue de 59-0 mm (IQR 49,0-68,0) en ambos grupos de estudio.

## 4.4. Resumen de la evidencia

Tras la extracción y evaluación de los datos obtenidos en los estudios seleccionados, se realizó un metanálisis de las variables principales que se muestran en el Anexo 3. La síntesis de la evidencia se muestra en las tablas de GRADE del Anexo 4.

En resumen, se puede señalar:

- La realización de cribado con TMD que incluye MS incrementa un 2 por mil la tasa de detección de cáncer de mama.
- El incremento del valor predictivo positivo de las rellamadas (PPV-1) en 75 por mil mujeres cribadas es un resultado robusto que refleja una proporción mayor de mujeres a las que tras la prueba de cribado se les llama por la aparición de un hallazgo sospechoso y que finalmente resulta en un cáncer (podría ser de una tasa diferencial del 8%).
- La disminución de la tasa de rellamadas es de 12 rellamadas menos por mil pacientes sometidas a cribado.
- No ha podido demostrarse que el cribado con TMD frente a MD tenga efecto sobre la tasa de cánceres de intervalo, posiblemente porque estas tasas son muy pequeñas y las diferencias entre ellas serían cercanas a 3/10000 mujeres sometidas a cribado. Su evaluación se ha realizado en un número menor de estudios que la evaluación del resto de los desenlaces evaluados.
- En cuanto a seguridad, en la mayoría de los estudios analizados parece objetivarse un ligero aumento de la dosis glandular media de radiación ionizante recibida con TMD más MS frente a MD aislada.

## 5. Perspectiva de pacientes

Para conocer la perspectiva del paciente sobre la inclusión de la TMD en lugar de la mamografía en el cribado de cáncer de mama, se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos CINHALL, PUBMED y EMBASE con la estrategia de búsqueda aportada en el Anexo 5, sin restricciones temporal o por idioma, que permitiera conocer estudios de investigación cualitativa o de calidad de vida relacionada con la tecnología.

- La búsqueda de PUBMED y CINHALL arrojaron el mismo resultado, tras la lectura de título y abstract.

Se trata de un estudio cualitativo realizado en México a mujeres sin servicios médicos (48) con criterios de cribado de cáncer de mama bien por mamografía convencional o TMD. El objetivo era identificar las experiencias generales de las mujeres sobre las barreras y/o facilitadores a la mamografía, explorar el conocimiento/la conciencia de las ventajas de la TMD y evaluar las influencias decisivas que afectan la receptividad a TMD, así como identificar las preocupaciones, preferencias y necesidades informativas sobre esta tecnología.

Se realizó una entrevista semiestructurada presencial o telefónica, basada en los dominios identificados entre los objetivos, a las mujeres que aceptaron participar hasta alcanzar la saturación de los datos, que se consiguió con 20 participantes, de las 40 seleccionadas. Todas las entrevistas fueron grabadas en audio para su posterior transcripción y análisis y revisadas por dos miembros del equipo de investigación y se desarrolló una plantilla de codificación basada en lecturas iterativas para llegar a un consenso sobre los principales temas.

Los resultados principales fueron los siguientes:

- Las participantes consideran que la detección del cáncer de mama es una alta prioridad y en su totalidad respaldaron firmemente los beneficios generales de la prueba. La gran mayoría de mujeres (N= 18) indicó que consideran adecuado someterse a una mamografía anual, aunque el seguro de cobertura puede afectar ese intervalo. En términos de cuáles son las influencias decisivas para las recomendaciones de detección anuales de rutina, las mujeres identificaron la importancia de la recomendación establecida desde atención primaria como el factor más destacado.
- La mayoría de las mujeres (N = 14) tenían algún grado de conocimiento acerca de la TMD en el cribado de cáncer de mama, a través de anuncios, amigos/familiares o un proveedor de atención médica. A

pesar de la falta de evidencia clínica definitiva, las mujeres informaron mayoritariamente su preferencia con esta prueba, principalmente atribuible a la creencia de que las imágenes son más claras y la detección del tumor más probable.

- Cuando se les preguntó si estarían dispuestas a pagar una cantidad adicional de su bolsillo para primar esta tecnología, todos los participantes indicaron que esto sería una dificultad financiera. Sin embargo, de acuerdo con la opinión predominante de que es superior, más de la mitad de las mujeres (N = 11) señalaron que dejarían esta decisión a la fuerza de la recomendación de su proveedor. Si esta recomendación fuera firme, estarían dispuestas a sacrificar otras necesidades para asegurar fondos para cubrir el costo. Entre las mujeres restantes (N = 9), las dificultades financieras se mencionaron como la principal razón para no someterse a ella si se requiere un copago adicional.
- En términos del potencial de TMD para reducir el riesgo de rellamada, virtualmente todos los participantes apoyaron los beneficios de minimizar las visitas cuando te sometes a esta prueba.
- Con respecto a la radiación, hubo opiniones encontradas sobre el ligero aumento de la exposición a la radiación con la asociación de TMD y mamografía.

La mitad de las mujeres (N= 10) indicaron que les gustaría tener información más específica sobre las implicaciones de este aumento de la radiación, aunque todos creían que la superior precisión de la prueba justificaba este ligero riesgo.

- La búsqueda en EMBASE aportó un único resultado (49). Se trata de una revisión narrativa publicada en 2021 en la que se señala que las recomendaciones sobre los beneficios de TMD se han realizado basándose en estudios que solo se refieren a las mejoras en las tasas de detección del cáncer de mama y no en la mortalidad específica por cáncer de mama como criterio principal de valoración.

Señalan que este hecho es importante pues la suposición de que los aumentos en la detección de tumores producen reducciones en la mortalidad por cáncer no ha sido validada y los puntos finales de detección de tumores pueden exacerbar el problema del sobrediagnóstico.

Refieren que por cada paciente sobrediagnosticada con cáncer de mama, las consecuencias adversas incluyen ansiedad innecesaria, dificultades financieras y un pequeño riesgo de morbilidad y mortalidad por tratamientos innecesarios.

Por todo esto los autores consideran que existe la necesidad de establecer mejores criterios de valoración en los ensayos de detección del cáncer de mama, incluida la calidad de vida y los criterios de valoración compuestos.

Los puntos finales de detección de tumores deben abandonarse, ya que pueden conducir a la implementación de estrategias de detección que aumentan el riesgo de sobrediagnóstico.

## 6. Perspectiva de costes

Se seleccionaron 2 estudios, ambos de coste-efectividad de TMD como prueba de cribado de cáncer de mama comparada con MD (Anexo 6). Uno de ellos realizado en Países Bajos (50) y el otro en Noruega (51). Los resultados de ambos estudios fueron obtenidos a través de modelos de simulación.

En ambos trabajos, la población definida en el modelo, fueron mujeres sanas incluidas en el programa de cribado bienal de cáncer de mama entre 50 y 74 años en el estudio de Países Bajos y entre 50 y 69 años en el estudio realizado en Noruega. Se compararon resultados en salud y costes del uso de la TMD frente a la MD.

La perspectiva fue la del pagador y sólo se tuvieron en cuenta los costes sanitarios directos.

El horizonte temporal comprendió toda la vida de las pacientes en el estudio de Países Bajos y 10 años en el estudio de Noruega.

A ambos estudios se les aplicó tasa de descuento anual (3,5 % en el estudio holandés y 4% en el noruego).

El indicador de coste-efectividad utilizado en los resultados fue la razón coste efectividad incremental (ICER por sus siglas en inglés). Esta medida nos indica cual es el coste incremental por unidad de efectividad ganada (en ambos estudios AVG).

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas (52) se recoge en el Anexo 7. En general, la calidad metodológica de los 2 estudios es aceptable.

- **El estudio de Sankatsing (2020) (50)**, es un estudio de coste efectividad en el que se utilizó un modelo de simulación (10.000 ejecuciones del modelo con 1.000.000 de mujeres simuladas por cada ejecución).

Se simularon 2 cohortes de mujeres (un brazo a TMD y el otro a MD). Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico.

Los parámetros de entrada al modelo de la MD se basaron en datos reales de cribado y de tratamiento. Los parámetros de entrada de la TMD se basaron en datos obtenidos de literatura científica (ensayos STORM, OTST, etc.) y opinión de expertos que podrían sobreestimar el éxito de la intervención (al no existir histórico de pacientes a las que se les hubiese realizado TMD como prueba de cribado). La opinión de los expertos se utilizó para la estimación de 3 parámetros de entrada: sensibilidad de la prueba, VPP y costes de cribado con TMD (estas estimaciones fueron combinadas con los datos obtenidos de la literatura científica). Se aplicó una tasa de asistencia a la realización de la prueba del 80%.

En este modelo los autores asumieron que no había diferencias en las tasas de tratamiento entre MD y TMD. En el caso de cribado con MD, se asumió que todas las mujeres (100%) se someterían a una mamografía diagnóstica tras la rellamada. Puesto que esto es menos probable después del cribado con TMD, se asumió que sólo el 30% de las mujeres se someterían a una mamografía diagnóstica después de la rellamada. Se utilizaron las mismas frecuencias y costes para otras pruebas diagnósticas (por ejemplo, biopsias). Por último, asumieron que el cambio de MD a TMD aumentaría la sensibilidad.

El coste total del cribado se presentó como coste neto, comparando con una situación sin cribado.

La tasa de descuento es el del 3,5 % anual y el horizonte temporal fue toda la vida de la paciente comenzando a los 50 años.

Los beneficios y efectos adversos (sin aplicar la tasa de descuento) se basaron en una única ejecución del modelo e incluyeron los años de vida ganados (AVG), muertes por cáncer de mama evitadas y FP (pruebas de cribado que dieron lugar a otros diagnósticos, pero no al de cáncer de mama) fueron calculados utilizando el VPP de las rellamadas (porcentaje de cánceres de mama detectados entre todas las rellamadas).

Se consideraron umbrales de disposición a pagar de 20.000€ y 35.000€ por AVG.

## Resultados

**Tabla 5. Estimaciones combinando resultados de opinión de expertos y de ensayos clínicos**

Aumento de sensibilidad de TMD vs MD	18% (6%-31%)
VPP con TMD	30% (23%-37%)
Costes de cribado TMD	91€ (72€-125€)

## Resultados en efectividad y seguridad sin aplicar tasa descuento

El cribado bienal con TMD produjo 12,6 AVG adicionales (aumento del 7%), 0,9 muertes por cáncer de mama evitadas (aumento del 6%) y 4 FP menos (disminución del 2,5%) por cada 1000 mujeres invitadas al cribado y seguidas a lo largo de su vida cuando se comparó con MD.

## Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

El cribado con TMD, una vez aplicada la tasa de descuento del 3,5 %, arrojó un resultado de 5,09 AVG (IC 95%; -0,80 y 9,70) y un aumento de costes de 137.555 € (IC 95%; 31.093 a 263.537 €) por 1.000 mujeres a lo largo de la vida en comparación con la MD.

**La ICER fue de 27.023 €/AVG.**

La incertidumbre en torno a la estimación de la ICER representada en un plano de coste-efectividad indicó que la TMD tiene un coste más elevado que la MD, pero para una elevada proporción de ejecuciones más efectiva (94,7%).

- Con un umbral de DAP de 20.000€/AVG, la TMD tenía una probabilidad baja de ser coste efectivo respecto a la MD (0,36).
- Con un umbral de DAP de 35.000€/AVG, la TMD tenía una probabilidad de ser coste-efectiva de 0,66.

**Tabla 6. Resultados del cribado a largo plazo y del análisis de sensibilidad probabilístico por cada 1000 mujeres invitadas al cribado**

Resultado	MD	TMD	Incremento**
<b>Resultados del cribado (una ejecución)</b>			
AVG*	179,9	192,5	12,6
Muertes por cáncer de mama evitadas	13,6	14,5	0,9
Falsos positivos	158,8	155,2	-3,6
<b>Resultados del ASP (tasa de descuento 3,5%)</b>			
Coste medio*	305.829€	443.385€	137.555€
Efectividad media (AVG)*	67	73	5
ICER (TMD vs MD)	....	....	27.023€
Beneficio neto esperado (BNE) (umbral DAP =20.000€)	1.043.980	1.008.231	-35.749
Beneficio neto esperado (BNE) (umbral DAP =35.000€)	2.056.337	2.096.943	40.606

Las mujeres fueron invitadas a un cribado bienal entre los 50 y los 75 años y fueron seguidas durante toda su vida.

\*\*TMD respecto a MD

\* Respecto a no hacer cribado

## Resultados del análisis unidireccional

La ICER osciló entre 27.281 y 30.710 € por AVG cuando se varió el porcentaje de MD de diagnóstico realizadas después de la rellamada posterior al cribado con TMD, la tasa de biopsias o el VPP de la TMD.

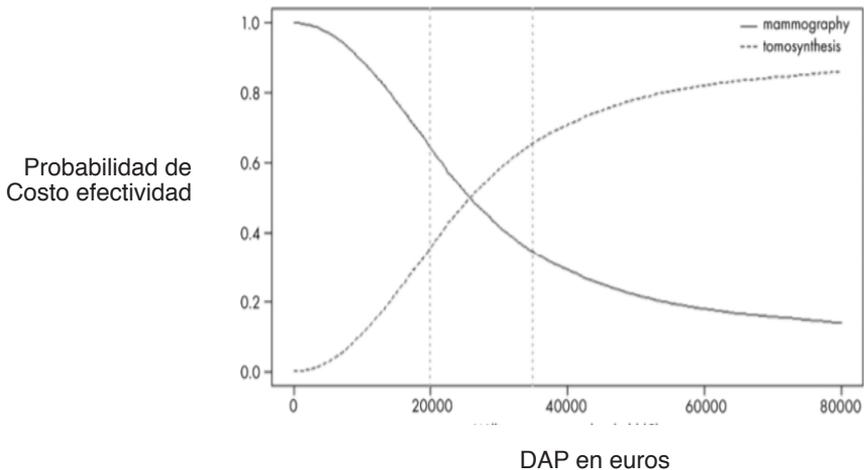
El porcentaje de asistencia a la prueba de cribado con TMD dio como resultado cambios considerables en la ICER. Cuando la asistencia fue de un 70% la ICER fue de 51.898/AVG frente a 19.722€ cuando la asistencia fue del 90%.

Los rangos también fueron muy amplios con una ICER entre 1.276€ y 76.685€; y entre 22.841€ y -96.745€ cuando los costes del cribado y la sensibilidad con TMD variaban entre 72 y 125 euros y el aumento de la sensibilidad entre el 31% y el 6%, respectivamente.

Por tanto, con un umbral de DAP de 20.000€ y una tasa de descuento anual de 3,5% la TMD no sería coste efectivo (según los autores del estudio, si se aplicase la tasa de descuento holandesa de 4% para costes y 1% para beneficios, probablemente cambiaría la conclusión).

Parece probable que el cambio a la TMD bienal en los Países Bajos sea coste efectivo cuando se utilice un umbral de DAP de 35.000 € (TMD coste efectiva en el 66% de las simulaciones con este umbral).

*Por tanto, la TMD no satisfacía todos los indicadores económicos de valoración rentable con una disposición a pagar de 20.000 € por año de vida ganado, pero sí con una disposición a pagar de 35.000 € (ICER = 27.023 €).*



Las limitaciones de este estudio fueron que las estimaciones de la sensibilidad de la TMD se basaron solamente en cánceres de intervalo de la primera ronda de cribado, la eficacia de la TMD y la MD se comparó con MD sola, por tanto, el resultado de efectividad de la TMD podría ser menor que el observado.

No se especificaron resultados para diferentes niveles de densidad mamaria y no asumieron diferencias en la frecuencia y los costes de diagnóstico tras la rellamada entre TMD y MD (si bien los autores refieren que en los análisis de escenarios mostraron que la tasa de mamografías diagnósticas y biopsias apenas influyó en la ICER).

**El estudio de Moger (2022)** (51), es un estudio de coste efectividad en el que se utilizaron las estimaciones del ensayo To-Be (53). Este ensayo se realizó en Bergen de 2016 a 2017 dentro del Programa Noruego de cribado del cáncer de mama para mujeres sanas entre 50 y 69 años que fueron aleatorizadas a TMD o MD. El ensayo fue seguido por un estudio de cohorte que ofreció a todas las mujeres TMD en 2018-2019. Se incluyó a más de 37000 mujeres y permitió estimar los costes y efectividad a corto **plazo** relacionados con el cribado, con los exámenes tras las rellamadas y con la detección de cáncer.

A partir de estas y estimaciones noruegas más recientes de supervivencia específica por estadio y costes de tratamiento a 10 años, se simuló el escenario de sustituir la MD por TMD en un modelo de árbol de decisión con análisis de sensibilidad probabilístico. Se simularon 10 vueltas de cribado (correspondiente a 20 años).

Los resultados incluyeron: FP del cribado, cánceres detectados en el cribado y cánceres de intervalo, estadio en el momento del diagnóstico, muertes por todas las causas, AVG, costes en de rellamada y de tratamiento e ICER.

La tasa de asistencia a la prueba fue 75 %.

Los parámetros de entrada al modelo fueron dependientes o no del estadio TNM, fueron las probabilidades de transición de una prueba a otra (TMD como primera prueba de cribado, TMD tras MD, TMD tras TMD, MD como primero prueba de cribado, MD tras MD), supervivencia y costes (coste de cribado con TMD o DM, costes de rellamada tras TMD o MD y costes de tratamiento en cáncer de intervalo).

Este estudio sólo tiene en cuenta los costes sanitarios directos, es decir, los costes de los procedimientos relacionados con rellamadas y tratamiento y los costes adicionales de pasar de MD a TMD en las pruebas de cribado. El análisis no se basa en los costes unitarios totales del cribado con MD y TMD, sino en todos los factores que difieren entre el cribado DM y el DBT (tiempos de lectura, posible incremento en los costes al hacer la renovación de los equipos y la posible inducción de renovación prematura, aumento

de las necesidades de conectividad, coste adicional de los mamógrafos con TMD, etc.) (54).

La inversión anual se calculó suponiendo una esperanza de vida de 10 años para los equipos.

*La estimación resultante fue una diferencia de costes entre TMD y MD de 8,10 €.*

En la simulación, se usaron costes de tratamiento de 10 años ajustados por la inflación.

Se asumió que la tasa de detección para los cánceres TNM1 era algo mayor para la TMD que para la MD, y al contrario para los cánceres TNM3 y los cánceres de intervalo.

Se asumió que los costes dentro de cada estadio TNM para los cánceres detectados en el cribado y en general para los cánceres de intervalo, fueron los mismos en ambos escenarios (TMD y MD).

En cuanto a las entradas al modelo relacionadas con efectividad, los AVG se basan en estimaciones de supervivencia general a 10 años. Se asumió que la probabilidad de supervivencia era igual para los estadios TNM tanto para el cáncer detectado por cribado como para el cáncer de intervalo.

Se asumió que la tasa de sobrediagnóstico y la mortalidad por causas distintas al cáncer de mama fue igual en ambos escenarios.

La tasa de descuento anual aplicada tanto para costes como para efectos fue del 4%.

Simulando 10 rondas de cribado a partir de 2018 y costes y supervivencia a 10 años, se evitaron 500 muertes y se ganaron 2.300 años de vida con un coste adicional del cribado de 29 millones de euros para las mujeres cribadas con DBT frente a DM.

## Resultados del análisis descriptivo

Se compararon los procedimientos médicos utilizados y los costes asociados al cribado, las rellamadas y el tratamiento para los diferentes grupos de cribado.

El tiempo de lectura, la tasa de consenso del primer examen de cribado respecto a los posteriores fue significativamente mayor para TMD que para MD ( $p < 0.001$ )

El tiempo empleado en el consenso también fue mayor en los cribados posteriores comparados con el primer cribado ( $p < 0.001$ ).

En la fase de tratamiento hubo pocos indicios de diferencias entre los grupos de TMD, pero la potencia estadística fue limitada.

## Resultados del análisis determinista

Las estimaciones de este análisis dieron como resultado de la TMD: 750 FP adicionales y 5.200 cánceres más detectados en el cribado comparado con MD.

Con TMD se detectaron más cánceres en estadio TNM1 y menos cánceres de intervalo, así como en estadios TNM2 y TNM3, comparado con la MD. Esto combinado con los costes de tratamiento más elevados tanto en los cánceres de intervalo como en los de estadios más avanzados y el coste adicional de la TMD (8,10 €) daría como resultado costes totales ligeramente más altos para MD en comparación con la TMD.

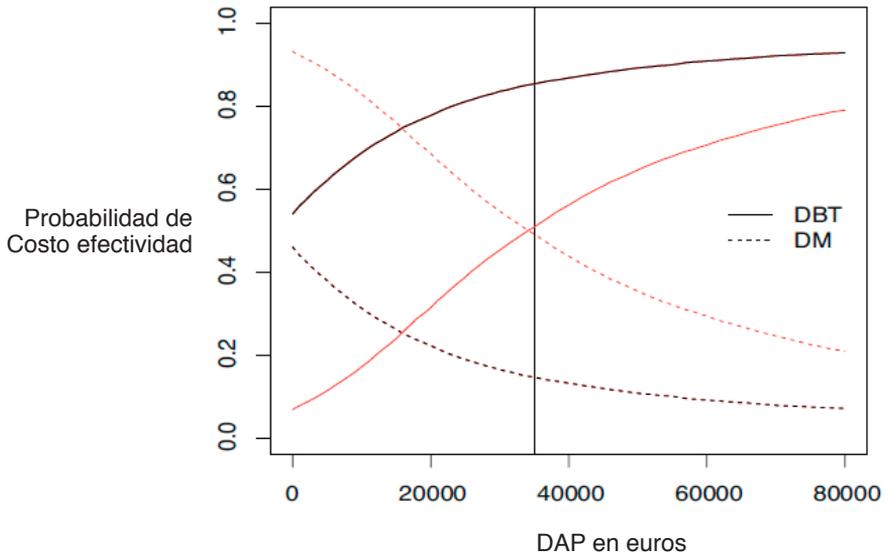
Por tanto, teniendo en cuenta el sobrediagnóstico, las rellamadas y los costes de tratamiento, la TMD sería dominante.

## Resultados del análisis de sensibilidad

Los resultados que arrojó este análisis fueron que se detectarían más casos de TNM1 con TMD en todas las simulaciones, mientras que esto variaría en las simulaciones para todos los demás estadios del cáncer.

En el 98% de las simulaciones se observó una ganancia de años de vida con la TMD mientras que el 54% de las simulaciones mostraron costes más bajos para la TMD.

- La TMD sería coste efectiva en más del 80% de las simulaciones para umbrales de DAP superiores a 22.000 euros con un coste adicional estimado de 8,10€
- La TMD sería coste efectiva en al menos 50% de las simulaciones para un umbral DAP de 35.000 euros y un coste adicional del cribado de hasta 32 € (casi cuatro veces el coste adicional estimado de 8,10 euros).



Resultados de 10.000 simulaciones por cada 100.000 mujeres invitadas al cribado.

Al realizar el análisis de los diferentes escenarios no hubo cambios sustanciales en los resultados en comparación con el caso base.

La estimación puntual para el ICER fue negativa a 2800 € por AVG cuando se realizó el cribado con TMD y no existían pruebas de cribado previas (TMD prevalente).

La TMD fue de utilidad económica en al menos un 50% de las simulaciones en todos los umbrales de DAP y en el 80% de las simulaciones en umbrales de DAP por encima 23.000 €.

Sin aplicar la tasa de descuento a costes y efectos, la TMD fue de beneficio en más del 50% de las simulaciones en todos los umbrales de DAP y en más del 80% de las simulaciones para DAP por encima de 25.000 €.

Si se utilizan tasas de rellamada idénticas para TMD según las estimadas para MD, la TMD era beneficiosa en más de 80% de las simulaciones para DAP superiores a 21.000 €. El resultado mejoraba aún más a favor de TMD para tasas de rellamadas más bajas (por ejemplo, a 15.000 € para tasas de rellamada un 0,5 % más bajas con TMD).

En simulaciones de un horizonte temporal de 20 años para supervivencia, La ICER fue de -768 € siendo la TMD dominante. La TMD fue de contribución positiva en más del 80% de las simulaciones en umbrales de DAP superiores a 14.000 euros.

Algunas limitaciones de este estudio son el horizonte temporal (10 años), se asumió en el modelo que todos los casos adicionales detectados en un estadio con uno de los escenarios también se detectarían en el otro escenario (en el modelo se detectan por cribado más cánceres con TMD en estadios más precoces, por tanto, con MD estarán en estadios de costo más altos), es difícil también modelar la calidad de vida y los efectos del tiempo de espera.

En el análisis de estimación de costes, no se consideraron los costes adicionales de implantación de la TMD en unidades móviles de cribado o que el cribado posiblemente con menos eficacia en las zonas rurales (menos mujeres cribadas por día).

Cuando se aplican un coste adicional de TMD en torno a 25 € en lugar de 8,10 €, la utilidad es similar al estudio realizado en Países Bajos (50).

Del análisis de los dos trabajos se pueden extraer ideas comunes cuales son:

- El coste efectividad de la TMD frente a MD en el cribado de cancer de mama es muy dependiente del coste adicional de la realización de TMD que esta directamente relacionado con el mayor tiempo de lectura, la inversión necesaria para la incorporación de estos nuevos equipos y del costo de almacenaje y manipulación de las imágenes. Asumiendo que la técnica empleada en el cribado no influye en la eficacia del tratamiento dentro de cada estadio y también que el resto de los costes son invariantes.
- La efectividad es muy dependiente de la tasa de participación de las mujeres potencialmente incluidas en el programa de cribado.
- En ambos estudios se observa que la ratio coste incremental (ICER) entre ambas pruebas es el elemento que más determina que una prueba sea coste-efectiva o no.
- A pesar de que tras una primera lectura pueda parecer que los estudios son muy diferentes y con poca comparabilidad entre ellos ya que utilizan gran de numero de variables basadas en premisas y en extrapolaciones, el hecho es que su conclusión es muy semejante (cuando se aplican costos adicionales de la TMD similares: a una capacidad de pago de unos 20.000 € no hay coste-efectividad, en un rango de hasta 35.000€ ya se contemplan escenarios coste-efectivos, estando el umbral de DAP en unos 35.000 € , a partir del cual, y en entornos Unión Europea empieza a no ser coste efectivo ya que los costes adicionales no traerían ganancias en años de vida suficiente para justificar ese “extracoste”. En todo caso estas semejanzas podrían indicar la posibilidad de generalizar los resultados al entorno europeo.

## 7. Discusión

Desde el 2011, empezaron a surgir grupos a nivel europeo que defendían las ventajas de la TMD con MS por encima de la mamografía digital en los programas de cribado por:

- la mayor tasa de detección de cánceres.
- la disminución del número de rellamadas.
- la disminución del número de cánceres de intervalo.
- la mejor caracterización de las lesiones (43).

Tras las primeras publicaciones se han adoptado cómo referencia los estudios de OSLO y STORM (55), ambos con disminución del número de falsos positivos y aumento de la tasa de detección de cáncer. En el territorio nacional, el grupo de Córdoba expuso sus primeros resultados utilizando TMD como técnica de cribado, empezándola a utilizar indistintamente.

Basándonos en la situación actual, se han evaluado resultados de efectividad, seguridad y coste-efectividad, con la intención de realizar una recomendación respecto a la introducción de TMD con MS en los programas de cribado poblacional del territorio nacional.

Recientemente se ha publicado el estudio CONVINCER-RWD en el que se desarrolló un modelo de decisión analítico, árbol de decisión, para evaluar los costes y las consecuencias derivadas del empleo de las técnicas a estudio, TMD vs MD, a través del análisis de las mamografías basales obtenidas del plan de cribado de la Unidad de Detección-Valoración del Onkologikoa (Donostia/San Sebastián), entre el 01/06/2017 y el 31/05/2018 para la TMD y entre el 01/06/2011 y el 31/05/2012 para la MD en mujeres de 50 a 69 años, con cualquier densidad de mama. Este estudio analiza la efectividad incremental, el coste incremental y la ratio coste- efectividad incremental (ICER) que indica el coste más elevado de la utilización de la TMD frente a MD por caso extra de cáncer detectado con la perspectiva del financiador, un horizonte temporal que se correspondía con lo que en el programa se consideraba una vuelta de cribado (bienal) y concluye que la utilización de la TMD como prueba de cribado basal en lugar de la MD produce un aumento en el número de cánceres detectados y una disminución del número de revaloraciones, todo ello a un coste superior (ICER=30.961,96€ por caso extra detectado, ICER=40.250,54€ por cada revaloración evitada). Una disminución del coste total de la TMD podría ocasionar que el cribado de mama con TMD versus MD fuese coste- efectivo o coste-equivalente (56).

Los resultados de efectividad se analizaron tras la revisión de 5 RS y únicamente 1 EC (Heindel 2022), restringiendo la búsqueda a los últimos

tres años. Los resultados ofrecen un moderado nivel de certeza, con bajo riesgo de sesgo y muestran que el uso de DBT con MS supone:

- **Un incremento de la tasa de detección de cáncer de mama**, de 2 por mil en términos absolutos. Dado que el número de mujeres susceptibles de participar en el programa de cribado poblacional (50-69 años) es, según el INE a 2022, de aproximadamente 6.474.085. La tasa incremental supondría un incremento de 12.948 casos de cáncer de mama en un año.
- **Una reducción del número de rellamadas** en términos absolutos de 12 por cada mil mujeres usuarias de cribado. Según las guías clínicas europeas de cribado, las tasas de rellamadas debe de ser menores a un 7% de las mujeres cribadas. El disponer TMD ayudaría a mantener dicho criterio de calidad. Disminuyendo el número de rellamadas disminuimos el gasto en pruebas complementarias, a la vez que aumentamos la adherencia de las usuarias al programa.
- Aumento del VPP del cribado de 75 por mil en términos absolutos.
- No se evidencia una diferencia en la tasa de cánceres de intervalo (RR: 0.8; IC95% 0,58-1,10). Aunque este dato se reproduce en diferentes estudios analizados, debería estudiarse a largo plazo, ya que, si aumentamos el número de cánceres detectados con la TMD, se debería observar una disminución de cánceres de intervalo a largo plazo.

La mama femenina es un órgano radiosensible y los resultados de seguridad muestran un ligero aumento de la dosis glandular media, 0,5 mGy aproximado de dosis extra recibida con TMD. Este resultado es variable en función de la tecnología usada para la realización de la mamografía y se ha mantenido estable durante los años revisados (desde la publicación de resultados por Skaane en 2014 hasta el último artículo de Heindel en 2022). No obstante, esta dosis de radiación adicional entra dentro de los niveles de seguridad establecidos por el consejo de seguridad nuclear (CSN) que establece un promedio de radiación natural en la población de 1mSv (equivalente a 1 mGy) y en trabajadores expuestos a radiaciones establece un límite de 50mSv (equivalente a 50 mGy) (57).

Por ello el uso de la mamografía sintetizada como técnica sustituta de la MD conllevaría todos los beneficios de la tomosíntesis con el consecuente ahorro de dosis, sin perjuicio de la capacidad diagnóstica (43,44).

Sin embargo, sería necesario más estudios con datos de diferentes sistemas de imágenes, para tener información más completa de la comparación de dosis entre la tomosíntesis y la mamografía y poder de esta forma generalizar los datos de diferencias de dosis de radiación (46).

El uso de la tomosíntesis digital en el cribado de cáncer de mama no parece conllevar un sobrediagnóstico evidente. En grandes cribados pobla-

cionales, los cánceres detectados correspondieron mayoritariamente a cánceres invasivos grados 2-3 (11).

En cuanto a los resultados de coste-efectividad resultan de la valoración de dos evaluaciones económicas: Sankatsing en 2020 y Moger en 2022, ambas con una calidad metodológica aceptable y unas conclusiones similares de aumento de los costes si se aplicara la nueva tecnología, fundamentalmente debido a:

- extracoste inicial de mejora de la tecnología con capacidad de la TMD, debido a la necesidad de actualizar la tecnología. Este sería un coste inicial no necesariamente mantenido en el tiempo.
- aumento de los tiempos de lectura, siendo mayores en los primeros años y estabilizándose tras una curva de aprendizaje inicial.
- infraestructura para el archivo de imágenes, dado el mayor número de imágenes obtenidas en la TMD, que precisan de espacio de almacenamiento extra.

En ambos estudios se extrapola que la mejora de indicadores completa de la TMD como prueba de cribado respecto a la MD está muy influenciada por el coste adicional de la TMD y reseñando en ambos que puede haber margen para ahorro en costes sobre los estudios de Noruega y Países Bajos, aplicando valores de coste propios. En el estudio de OSTEBA (CONVINCE RWD) con un horizonte temporal de una única vuelta de cribado, con datos de vida real, el coste de la MD es de 34 € y el de la TMD 57 € (coste adicional 23 €). Por tanto, tenemos costes adicionales de TMD muy variables, entre 8-23 €.

Para discernir si el uso de TMD y MS es coste-efectiva se necesitaría conocer cuánto estaría dispuesto el Sistema Nacional de Salud a invertir por unidad de efectividad ganada, es decir, cuál sería la disponibilidad para pagar por un cáncer más de mama detectado con la técnica TMD frente a la MD. En todos los estudios se ve que la ratio coste incremental entre ambas pruebas es el elemento que más determina que una prueba sea coste-efectiva o no.

Para ello analizamos el umbral del DAP (disposición a pagar) por año de vida ganado. En entornos de la Unión Europea el umbral de DAP está en unos 35.000 € lo que empieza a no ser coste efectivo, ya que los costes adicionales no traerían ganancias en años de vida suficiente para justificar ese “extracoste”. Según el último valor del que disponemos en España, el umbral de DAP está entre 21.000 y 24.000 €/AVAC (58).

Según el estudio de Sankatsing el ICER (ratio de coste eficacia incremental) por AVG de añadir TMD al programa de cribado poblacional tendría un coste de 27.023 €, con probabilidad baja de ser coste efectivo con umbral de DAP por debajo de 20.000 €. No obstante, estos datos variaban en

función de la adherencia a los programas de cribado (a mayor asistencia al programa, menor ICER). Concluye que la TMD sería de utilidad con DAP de 35.000 € o ICER de 27.023 €. Hay que tener en cuenta que el VPP con el que se realizaron las estimaciones es de un 30%, mayor que el resultado del metanálisis realizado en la revisión de la evidencia de este informe.

En el estudio de Moger, los resultados son similares con TMD, con resultados de coste-efectividad muy variables dependiendo del gasto extra asumido por la TMD.

- coste efectivo en más del 80% de las simulaciones para umbrales de DAP superiores a 22.000 Eur, con un coste adicional estimado de TMD de 8,1€.
- coste efectivo en al menos 50 % de las simulaciones para un umbral de DAP de 35.000 Eur, con coste adicional estimado de TMD de 32 €.

Tras una primera lectura puede parecer que los estudios son muy diferentes y con conclusiones muy dispersas y con poca comparabilidad entre ellos por el gran número de variables basadas en premisas y en extrapolaciones. No obstante, el hecho es que los dos concluyen en la misma línea, estableciendo un rango de DAP para asumir coste-efectividad entre 20.000- 27.000 €.

Se podría por tanto concluir que la técnica TMD es coste efectiva para umbrales de DAP superiores a 25.000 € y no es coste-efectiva para umbrales de DAP inferiores a 20.000 € en comparación con la MD. Sin embargo, este dato debería mirarse y medirse con cautela ya que:

- en ambos estudios se asume el considerar los costes adicionales en que se incurrirían sólo por el uso de la prueba más cara (el uso de TMD), asumiendo el resto de los costes invariables.
- se debería tener en cuenta que podrían detectarse una proporción mayor de cánceres en estadios inferiores, en este caso los AVACs asociados a estadios más bajos serían favorables frente a estadios más altos. No se han encontrado estudios que valoren el ahorro en costes de diagnosticar cánceres en estadios más bajos, lo que hipotéticamente supondría un menor coste en gasto sanitario para el tratamiento y seguimiento de dichos cánceres.
- Además, en ambos estudios se insinúa una premisa conservadora al no asumir que a lo largo del tiempo se va a ganar en productividad, curva de aprendizaje, personal más familiarizado con la técnica, de forma que, por un simple proceso de mejora continua, tendrían que ir bajando el coste por productividades y sinergias.

Por tanto, con la evidencia científica disponible no se puede evaluar el impacto de la introducción de TMD en términos de supervivencia y calidad de vida.

La inclusión de TMD y MS en los programas de cribado, supondría un coste adicional de hasta 25.000 € de DAP por AVG, con un incremento del número de cánceres detectados a través del programa de cribado poblacional de hasta 2 por mil.

En la última actualización de las guías europeas (13) los estudios de coste-efectividad incluidos son similares a los analizados en este informe y sus conclusiones van en la misma dirección. No hubo consenso en el grupo de expertos (GDG) respecto a la rentabilidad de la TMD frente a MD, concluyendo tras votación que los datos analizados sobre el uso de recursos y el aporte positivo que conlleva parecen favorecer a la MD.

Aunque no ha sido objeto de este análisis, existen nuevas vías de investigación en los programas de cribado poblacional, a considerar:

- La introducción de inteligencia artificial que puede trabajar tanto con sistemas de MD como de TMD. Estos sistemas tienen el potencial de aumentar la tasa de detección de cánceres de mama e incluso de trabajar de forma independiente en mamografías de bajo riesgo. Aunque todavía están en curso ensayos prospectivos que permitan su generalización y estudio y por supuesto habría que considerar los gastos adicionales.
- La personalización de los programas de cribado poblacional, que permita detectar mujeres con riesgos moderado y alto de padecer cáncer de mama y que requerirían una estrategia de cribado más exhaustiva, frente al grupo de mujeres con riesgo bajo de cáncer de mama que podrían beneficiarse de un programa de cribado de menor frecuencia. Esto permitiría reorganizar los costes y eventualmente mantener el gasto sanitario.

## 8. Propuestas de investigación e investigaciones en curso

**En el momento actual hay varios ensayos clínicos en marcha:**

- **NCT03233191.** (TMIST). Este ensayo aleatorizado de fase III estudia la tomosíntesis digital y la mamografía digital en la detección de pacientes con cáncer de mama. La detección del cáncer de mama con mamografía de tomosíntesis puede ser superior a la mamografía digital para la detección del cáncer de mama y puede ayudar a reducir la necesidad de imágenes o tratamientos adicionales. TMIST es un ensayo clínico aleatorizado que evalúa dos modalidades de imágenes de detección de cáncer de mama, tomosíntesis y mamografía digital, en la población de mujeres que se presentan para una mamografía de cribado y, por lo tanto, requiere la participación activa de radiología. El ensayo de detección de imágenes mamográficas de tomosíntesis (TMIST) es el primer ensayo controlado aleatorizado que busca identificar a las mujeres en las que la tomosíntesis digital de mama (TMD) puede superar a la mamografía digital (2D) en la reducción del desarrollo de cáncer de mama avanzado. El estudio creará el conjunto de datos crudos más grande del mundo de datos clínicos, imágenes y muestras biológicas de detección de cáncer de mama para ayudar a los investigadores a adaptar las pruebas de cribado futuras al riesgo individual de una mujer. TMIST está inscribiendo a 165 000 mujeres sanas de 45 a 74 años en 130 sitios en toda América del Norte. Aún está reclutando pacientes.
- **NCT 03377036.** Estudio Tomosíntesis más Mamografía sintetizada (TOS-YMA), es un ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico, de grupos paralelos reclutados dentro del programa alemán de cribado de mamografías desde julio de 2018 hasta diciembre de 2020. En la actualidad el ensayo ya no está reclutando pacientes. Los hallazgos de TOSYMA-1, parece sugerir que la tomosíntesis mamaria digital más la mamografía s2D es superior a la mamografía digital estándar para la detección del cáncer de mama invasivo. El diseño del estudio con seguimiento prolongado (TOSYMA-2) proporcionará más información sobre las implicaciones pronósticas de una mayor detección de cáncer de mama invasivo en cribado mediante la determinación de la incidencia de cáncer de mama de intervalo a los 24 meses en ambos grupos.

- **NCT 04461808. (MAITA).** Este es un estudio complementario de otros estudios italianos sobre la tomosíntesis como prueba de detección primaria para el cáncer de mama. Es un ensayo aleatorizado multicéntrico con 8000 mujeres (4000 en el brazo experimental y 4000 en el brazo de control) que compara la TMD más mamografía 2D sintética versus MD. Los resultados primarios serán la incidencia de cáncer avanzado (intervalo y ronda siguiente) y la incidencia de cáncer de intervalo. Este ensayo aún está reclutando pacientes.

## Propuestas de investigación

- Parece necesario esperar a los resultados de los estudios que están actualmente en marcha, puesto que las conclusiones y recomendaciones incluidas en las Directrices Europeas sobre el Cribado y Diagnóstico del cáncer de mama del ECIBC tras su última actualización siguen manteniendo que la evidencia es insuficiente para hacer una recomendación fuerte y definida sobre el uso de TMD, sin embargo la RS utilizada en la elaboración de los resultados de este informe junto a otros dos ensayos pendientes de resultados, (especialmente TOSYMA) podrían cambiar este escenario aportando evidencia mas firme.
- La lectura automática (inteligencia artificial) parece ser el reto de la eficacia, aunque parece que TMD+MD2s es un poco más eficaz en el diagnóstico que la MD, la incorporación de IA se está haciendo en ambas técnicas. Si la incorporación de esta tecnología disminuyese el tiempo de lectura podría mejorar también la relación coste-efectividad.
- La efectividad en términos de salud o de calidad de vida es muy escasa, o al menos la literatura sobre ellas es lo que muestra y la evidencia identificada sólo aporta información sobre variables subrogadas relacionadas con la eficacia del cribado en términos de tasas de detección, de rellamada y otras semejantes.

## 9. Ideas clave

- El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres y el que más muertes produce en España. El cribado poblacional es el método más eficaz para detectar el cáncer de mama en edad temprana y reducir la mortalidad.
- El cribado del cáncer de mama mediante la realización de TMD que incluye MS mejora ligeramente la detección de cáncer de mama, pero este discreto efecto en una estrategia poblacional que afecta a un gran número de mujeres podría tener un gran impacto en términos absolutos.
- La utilización de la TMD en el cribado parece disminuir las rellamadas derivado, posiblemente, de una menor incidencia de falsos positivos. Además, el valor predictivo positivo en las mujeres que fueron rellamadas es mayor con TMD frente a mamografía convencional.
- Sin embargo, no ha podido demostrarse beneficio en términos de reducción de la tasa de cánceres de intervalo.
- Basado en estudios observacionales, con variables de resultado dispares, parece objetivarse un ligero aumento de la dosis glandular promedio de radiación ionizante recibida con TMD más MS frente a MD aislada, pero serían necesarios ensayos clínicos que aportaran una evidencia más sólida y que evaluaran variables de resultado en términos de salud.
- El impacto en términos de salud, supervivencia y de calidad de vida, principalmente, no ha podido demostrarse a la luz de la evidencia disponible.
- Desde un punto de vista del análisis de coste efectividad, el beneficio en rentabilidad de la TMD como prueba de cribado respecto a la MD está muy influenciada por el coste adicional de la TMD, que es dependiente del tiempo de lectura, el costo de la inversión en los nuevos dispositivos y la necesidad de incrementar la infraestructura de archivo y manipulación de los ficheros de imagen.

# 10. Bibliografía

1. Las cifras del cáncer en España, 2022. Sociedad Española de Oncología Médica; 2022. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>
2. Saz-Parkinson Z, Monteagudo-Piqueras O, Granados Ortega J, Martínez Mondéjar E, Labrador Cañadas MV. “European Commission Initiative on Breast Cancer”: Recomendaciones seleccionadas de cribado de cáncer de mama de las guías europeas. *Rev Esp Salud Pública*. 2020; 94: 16 de diciembre e202012179
3. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, Mitchell MJ, Dobson HM, Lim YY, Purushothaman H, Strudley C, Astley SM, Morrish O, Young KC, Duffy SW. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess*. 2015 Jan;19(4):i-xxv, 1-136. doi: 10.3310/hta19040. PMID: 25599513; PMCID: PMC4781321.
4. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002 Sep 3;137(5 Part 1):347-60. doi: 10.7326/0003-4819-137-5\_part\_1-200209030-00012. PMID: 12204020
5. Elizalde A. Tomosíntesis mamaria: bases físicas, indicaciones y resultados, *Rev Senol y Patol Mamar*. 2015; Vol 28(1), p:39-45
6. Paulis LE, Lobbes MBI, Lalji UC, Gelissen N, Bouwman RW, Wildberger JE, et al. Radiation exposure of digital breast tomosynthesis using an antiscatter grid compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*. octubre de 2015;50(10):679-85)
7. Rocha García AM, Mera Fernández D. Breast tomosynthesis: state of the art. *Radiologia (Engl Ed)*. 2019 Jul-Aug;61(4):274-285. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2019.01.002. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30808510.
8. U.S. Food and Drug Administration. MQSA Facility Certification Extension Requirements. [internet]. s. f. [citado 2014 feb. 10]. Disponible en: <http://www.fda.gov/RadiationEmittingProducts/MammographyQualityStandardsActandProgram/FacilityCertificationandInspection/ucm114148.htm>
9. Palazuelos G, Trujillo S, Mejía M, et al Tomosíntesis la nueva era de la mamografía *Rev Colomb Radiol* 2014; 25:3926-33 -0
10. Premarket Approval (PMA) [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P080003S001>

11. Elizalde A., Rodriguez-Spiteri N. El papel de la tomosíntesis en el cribado del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*.2017;30(1):21-27
12. Llanos Mendez A., Benor López S. Tomosíntesis digital en cáncer de mama. *Red Española De Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla; 2018. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
13. <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>
14. Marc D. Ryser, Jane Lange, Lurdes Y.T. Inoue, et al. Estimation of Breast Cancer Overdiagnosis in a U.S. Breast Screening Cohort. *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print 1 March 2022]. doi:10.7326/M21-3577.
15. Protocolo de control de calidad de sistemas de tomosíntesis de mama. Septiembre 2020 [https://www.sepr.es/images/PUBLICACIONES/Tomosintesis\\_de\\_mama\\_final-2.pdf](https://www.sepr.es/images/PUBLICACIONES/Tomosintesis_de_mama_final-2.pdf)
16. Estado de la evidencia y recomendaciones sobre actividades de cribado en el SNS. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública abril 2019. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/salud-Publica/prevPromocion/Cribado/docs/ActividadesDeCribadoSNS2019.pdf>
17. [U.S. Food and Drug Administration. Selenia Dimensions 3D System - P080003, Approval Letter [internet]. 2011 [citado 2014 ene. 28]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf8/p080003a.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/p080003a.pdf)]
18. Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, Kopans DB. Digital Breast Tomosynthesis: State of the Art. *Radiology*. 2015 Dec;277(3):663-84. doi: 10.1148/radiol.2015141303. PMID: 26599926; PMCID: PMC4666121.
19. Yoon JH, Kim EK, Kim GR, Han K, Moon HJ. Mammographic Surveillance After Breast-Conserving Therapy: Impact of Digital Breast Tomosynthesis and Artificial Intelligence-Based Computer-Aided Detection. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Jan;218(1):42-51. doi: 10.2214/AJR.21.26506. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34378399.
20. Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama. <https://www.geicam.org/>
21. Observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Feb 2020. <https://observatorio.contraelcancer.es/informes/informe-dinamico-cancer-de-mama>.
22. Instituto Nacional de Estadística. <https://www.ine.es/>
23. Agency for Research on Cancer. Globocan 2020 tables. Breast Incidence [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [acceso 20-04-2022]. <https://gco.iarc.fr/>
24. SEOM 2011. [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf)

25. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):284. PMID: 31161190.
26. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):2737-2743. doi: 10.1007/s00330-016-4612-z. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27807699; PMCID: PMC5486792.
27. Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):380.
28. Alabousi M, Zha N, Salameh JP, Samoilov L, Sharifabadi AD, Pozdnyakov A, et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. abril de 2020;30(4):2058-71.
29. Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology*. 2018;288(2):375-85.
30. EUnetHTA JA3WP6B2-2 Authoring Team. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Methodological Guidelines. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019. Available from <https://www.eunethta.eu/>.
31. Janet Puñal Riobóo, Leonor Varela-Lema, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Gerardo Atienza Merino, Elena Baños, Ruth Ubago Perez, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias [Guideline for the elaboration and adaptation of rapid health technology assessment report]. [Internet]. 2016. Disponible en: [http://avalia-t.sergas.es/DXerais/621/avalia-t201510\\_GuiaMetodologica.pdf](http://avalia-t.sergas.es/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf).

32. Shea BJ, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
33. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 18;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009. PMID: 22007046.
34. RevMan [Internet]. [citado 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
35. Evidence prime. GRADEpro [Internet]. [citado 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://gradepro.org/product>
36. Bucchi L, Belli P, Benelli E, Bernardi D, Brancato B, Calabrese M, et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM. *Radiol Med*. diciembre de 2016;121(12):891-6.
37. Bernardi D, Belli P, Benelli E, Brancato B, Bucchi L, Calabrese M, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol med*. octubre de 2017;122(10):723-30.
38. Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, Singh H, Thériault G, Tonelli M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ*. 10 de diciembre de 2018;190(49):E1441-51.
39. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 7 de enero de 2020;172(1):46-56.
40. CNNO screening diagnosis 2022.pdf.
41. Heywang-Köbrunner SH, Jänsch A, Hacker A, Weinand S, Vogelmann T. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. abril de 2022;32(4):2301-12.
42. Heindel W, Weigel S, Gers J, Hense HW, Sommer A, Krischke M, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601-11.

43. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jepsen IN, Krager M, Haakenaasen U, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology*. junio de 2014;271(3):655-63.
44. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostilio L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. agosto de 2016;17(8):1105-13.
45. Zuckerman SP, Conant EF, Keller BM, Maidment ADA, Barufaldi B, Weinstein SP, et al. Implementation of Synthesized Two-dimensional Mammography in a Population-based Digital Breast Tomosynthesis Screening Program. *Radiology*. diciembre de 2016;281(3):730-6.
46. Gennaro G, Bernardi D, Houssami N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. *Eur Radiol*. 2018;28(2):573-81.
47. Asbeutah AM, AlMajran AA, Brindhaban A, Asbeutah SA. Comparison of radiation doses between diagnostic full-field digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): a clinical study. *J Med Radiat Sci*. septiembre de 2020;67(3):185-92.
48. Manda-Mapalo MT, Fine SG, Safadi S, Lee JH, Du R, Sussman AL, Mishra S, Selwyn RG, Saline JL, Hine WL, Brown-Glaberman UA. Breast Cancer Screening Among Medically Underserved Women in New Mexico: Potential for Lower Recall Rates with Digital Breast Tomosynthesis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Dec. 29(12):1596-1601. doi: 10.1089/jwh.2020.8402.
49. Ismail Jatoi, MD, PhD, Paul F Pinsky, PhD, Breast Cancer Screening Trials: Endpoints and Overdiagnosis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 113, Issue 9, September 2021, Pages 1131–1135, <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa140>
50. Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):40-48. doi: 10.1148/radiol.2020192505. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749212; PMCID: PMC7526946.
51. Moger TA, Holen Å, Hanestad B, Hofvind S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. *Pharmacoecoon Open*. 2022 Jul;6(4):495-507. doi: 10.1007/s41669-022-00343-5. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35796950; PMCID: PMC9283618.

52. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Evaluación Económica. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.31-35.
53. Aase H, Holen ÅS, Pedersen K, Houssami N, Haldorsen IS, Sebuødegård S, Hanestad B, Hofvind S. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis versus digital mammography in population-based screening in Norway: interim analysis of performance indicators from the TOBE trial. *Eur. Radiol.* 2018 doi: 10.1007/s00330-018-5690-x.
54. Moger TA, Swanson JO, Holen ÅS, Hanestad B, Hofvind S. Cost differences between digital tomosynthesis and standard digital mammography in a breast cancer screening programme: results from the To-Be trial in Norway. *Eur J Health Econ.* 2019 Nov;20(8):1261-1269. doi: 10.1007/s10198-019-01094-7. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399773; PMCID: PMC6803617.
55. Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, Sebuødegård S, Østerås BH, Gullien R, Gur D, Hofvind S. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology.* 2019 Apr;291(1):23-30. doi: 10.1148/radiol.2019182394. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30777808
56. Grupo de elaboración del informe. Evaluación comparativa de la mamografía digital 2d frente a la 3d en términos de resultados de identificación temprana y revaloración y sus implicaciones económicas en condiciones de práctica habitual dentro de un programa de cribado poblacional de cáncer de mama de alta participación: estudio CONVINCE-RWD. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Salud, Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz 2022. Informe Osteba D-22
57. <https://www.csn.es/documents/10182/914805/Dosis%20de%20radiaci%C3%B3n>
58. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, GarcíaPérez L, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

# 11. ANEXOS

## ANEXO 0. PREGUNTAS PICO

Pregunta de Investigación	
Descripción	Alcance
Población	Mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años
Intervención	Tomosíntesis mamaria digital
Comparación	Mamografía digital 2D
Resultados de efectividad	Tasa de detección de cáncer (nº de cánceres detectados/1000 mujeres examinadas) Detección de cáncer en estadios más precoces (nº o porcentaje) Disminución tasa de rellamadas (nº de mujeres rellamadas/100 mujeres examinadas) Proporción de positivos en mujeres rellamadas Disminución de pruebas complementarias Disminución de la tasa de falsos positivos. Disminución cáncer de intervalo (bienal) Aplicabilidad de la inteligencia artificial
Resultados de seguridad	Dosis de radiación Sobret ratamiento

# ANEXO 1. Estrategia y resultados de la búsqueda bibliográfica

## 1.1. Estrategia y resultados de la búsqueda (Revisiones sistemáticas)

### 1.1.1. Búsqueda en Medline (Pubmed)

BASE DE DATOS – 1			
Nombre BD	MEDLINE/PubMed		
Fecha de búsqueda	14/10/2022		
Estrategia	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) <1946 to Present>		
	No.	Query	Results
	1	exp Breast Neoplasms/	332142
	2	(neoplasm* or cancer* or carcinoma or tumor?r or metastas*).tw,kf.	3458188
	3	(breast or mammary).tw,kf.	547957
	4	2 and 3	427917
	5	1 or 4	484894
	6	Digital Breast Tomosynthes#s.tw,kf.	1162
	7	DBT.tw,kf.	3280
	8	6 or 7	3602
	9	Early Detection of Cancer/	35144
	10	Mass Screening/	114737
	11	("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*).tw,kf.	1059079
	12	9 or 10 or 11	1093504
	13	5 and 8 and 12	526
14	limit 13 to yr="2018 -Current"	334	
15	limit 14 to ((meta analysis or "systematic review")	15	

## 1.1.2. Búsqueda en Embase

BASE DE DATOS - 2			
Nombre BD	Embase		
Fecha de búsqueda	14/10/2022		
Estrategia	No.	Query	Results
	#17	#15 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND ('Article'/it OR 'Review'/it)	27
	#16	#15 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	30
	#15	#5 AND #9 AND #13 AND [2018-2022]/py	660
	#14	#5 AND #9 AND #13	1000
	#13	#10 OR #11 OR #12	1608208
	#12	'early cancer diagnosis':ti,ab,kw OR 'early detection':ti,ab,kw OR 'early diagnosis':ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw	1492720
	#11	'mass screening'/exp	294005
	#10	'early cancer diagnosis'/exp	11679
	#9	#6 OR #7 OR #8	5454
	#8	'dbt':ti,ab,kw	4463
	#7	'digital breast tomosynthes?s':ti,ab,kw	1464
	#6	'digital breast tomosynthesis'/exp	1674
	#5	#1 OR #4	743598
	#4	#2 AND #3	599717
	#3	breast:ti,ab,kw OR mammary:ti,ab,kw	757897
	#2	neoplasm*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR carcinoma:ti,ab,kw OR tumor?:ti,ab,kw OR metastas*:ti,ab,kw	4022672
#1	'breast tumor'/exp	642993	

### 1.2.3. Búsqueda en Cochrane Collaboration

BASE DE DATOS - 3			
Nombre BD	Cochrane		
Fecha de búsqueda	14/10/2022		
Estrategia	ID	Search	Hits
	#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	14806
	#2	((neoplasm* or cancer* or carcinoma or tumor or tumour or metastas*)):ti,ab,kw	238316
	#3	((breast or mammary)):ti,ab,kw	55626
	#4	#2 and #3	43189
	#5	#1 or #4	43189
	#6	(Digital Breast Tomosynthes*):ti,ab,kw	65
	#7	(DBT):ti,ab,kw	509
	#8	#6 or #7	541
	#9	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees	1493
	#10	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	4133
	#11	("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*):ti,ab,kw	91853
	#12	#9 or #10 or #11	92196
#13	#5 and #8 and #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2022, in Cochrane Reviews	0	

## 1.2. Estrategia y resultados de la búsqueda (Ensayos clínicos)

### 1.2.1. Búsqueda en Medline (Pubmed)

Nombre BD	MEDLINE/PubMed		
Fecha de búsqueda	14/10/2022		
Estrategia	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) <1946 to Present>		
	ID	Search	Hits
	1	exp Breast Neoplasms/	332142
	2	(neoplasm* or cancer* or carcinoma or tumor* or metastas*).tw,kf.	3458188
	3	(breast or mammary).tw,kf.	547957
	4	2 and 3	427917
	5	1 or 4	484894
	6	Digital Breast Tomosynthesis#.tw,kf.	1162
	7	DBT.tw,kf.	3280
	8	6 or 7	3602
	9	Early Detection of Cancer/	35144
	10	Mass Screening/	114737
	11	("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*).tw,kf.	1059079
	12	9 or 10 or 11	1093504
	13	5 and 8 and 12	526
14	limit 13 to yr="2018 -Current"	334	
15	limit 14 to (clinical trial, all or clinical trial)	21	

## 1.2.2. Búsqueda en Embase

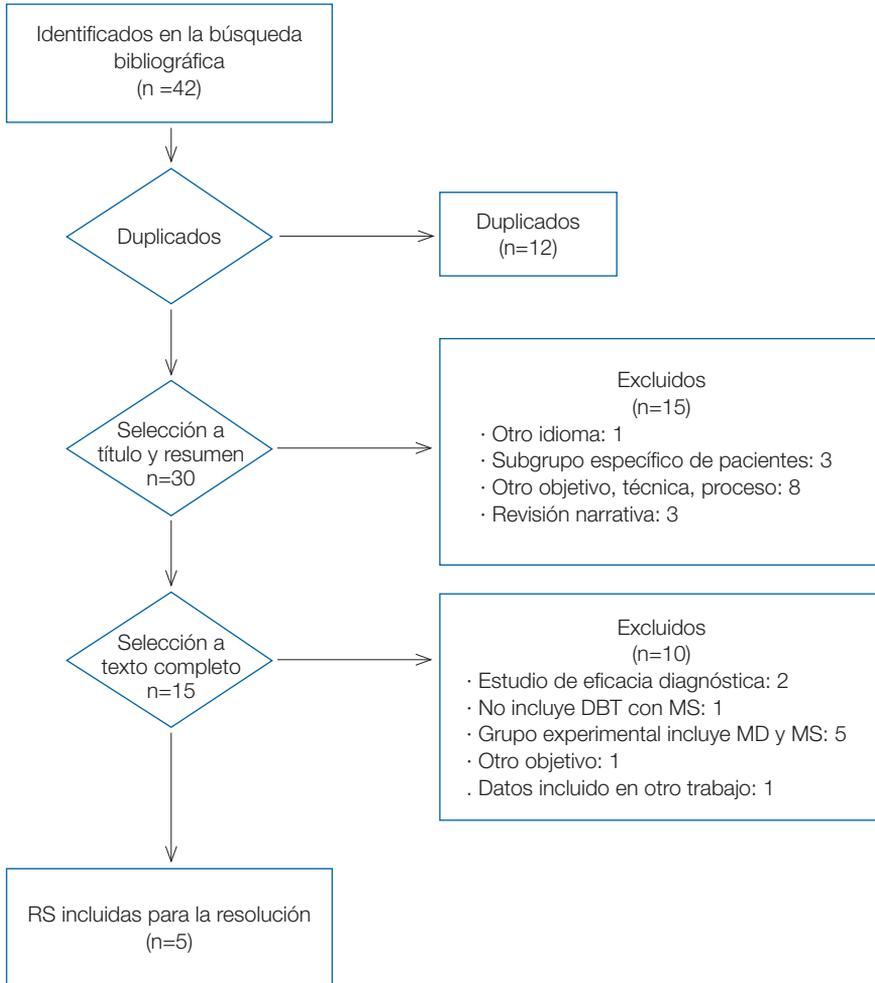
Nombre BD	Embase		
Fecha de búsqueda	14/10/2022		
Estrategia	No.	Query	Results
	#17	#15 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it)	45
	#16	#15 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	53
	#15	#5 AND #9 AND #13 AND [2018-2022]/py	660
	#14	#5 AND #9 AND #13	1000
	#13	#10 OR #11 OR #12	1608208
	#12	'early cancer diagnosis':ti,ab,kw OR 'early detection':ti,ab,kw OR 'early diagnosis':ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw	1492720
	#11	'mass screening'/exp	294005
	#10	'early cancer diagnosis'/exp	11679
	#9	#6 OR #7 OR #8	5454
	#8	'dbt':ti,ab,kw	4463
	#7	'digital breast tomosynthes?s':ti,ab,kw	1464
	#6	'digital breast tomosynthesis'/exp	1674
	#5	#1 OR #4	743598
	#4	#2 AND #3	599717
	#3	breast:ti,ab,kw OR mammary:ti,ab,kw	757897
#2	neoplasm*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR carcinoma:ti,ab,kw OR tumor?:r:ti,ab,kw OR metastas*:ti,ab,kw	4022672	
#1	'breast tumor'/exp	642993	

### 1.2.3. Búsqueda en Cochrane Collaboration

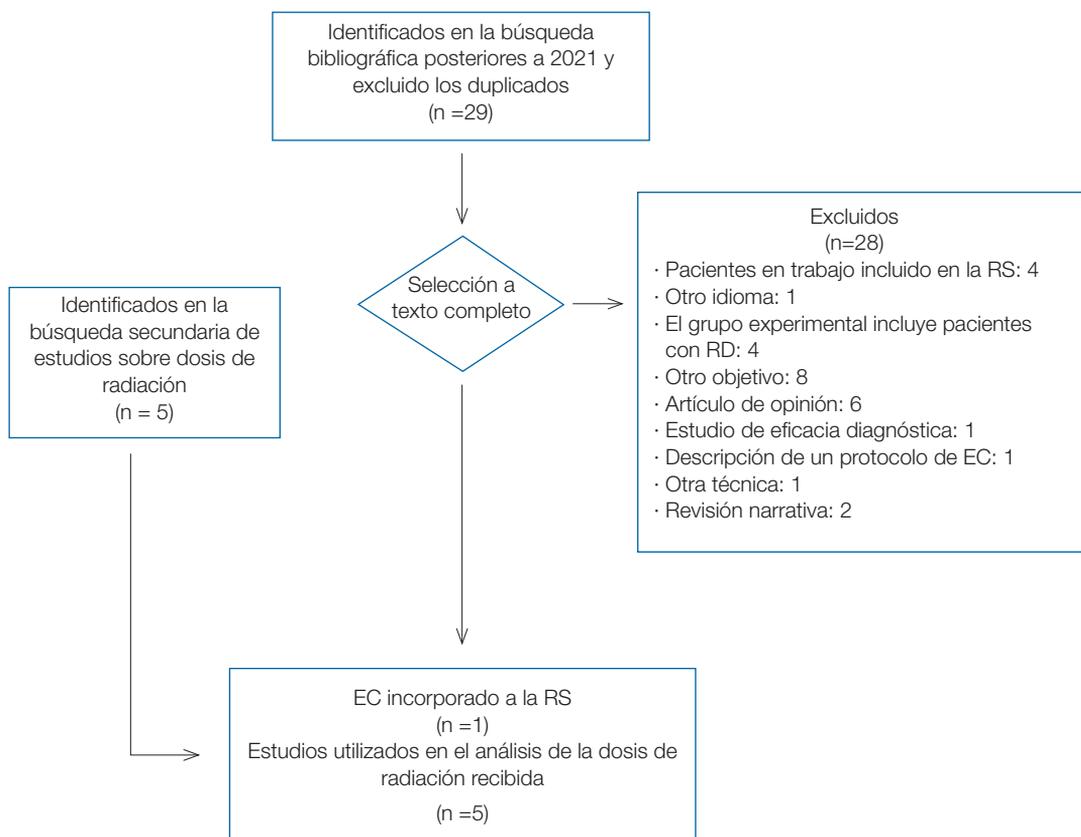
Nombre BD	Cochrane		
Fecha de búsqueda	14/10/2022		
Estrategia	ID	Search	Hits
	#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	14806
	#2	((neoplasm* or cancer* or carcinoma or tumor or tumour or metastas*)):ti,ab,kw	238316
	#3	((breast or mammary)):ti,ab,kw	55626
	#4	#2 and #3	43189
	#5	#1 or #4	43189
	#6	(Digital Breast Tomosynthes*):ti,ab,kw	65
	#7	(DBT):ti,ab,kw	509
	#8	#6 or #7	541
	#9	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees	1493
	#10	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	4133
	#11	("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*):ti,ab,kw	91853
	#12	#9 or #10 or #11	92196
#13	#5 and #8 and #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2022, in Trials	48	

## 1.3. Diagrama de flujo

### 1.3.1. Revisiones sistemáticas (figura 1)



### 1.3.2. Ensayos clínicos identificados para efectividad y estudios en búsquedas secundarias (figura 2)



## 1.4. Estudios identificados eliminados los duplicados

### 1.4.1. Revisiones sistemáticas

- Abdullah, P. *et al.* Synthetic 2D mammography versus standard 2D digital mammography: A diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Am. J. Roentgenol.* 217, 314–324 (2021).
- Ainakulova, A. S. *et al.* Role of modern imaging techniques in additional visualization of breast cancer: Literature review. *Siberian J. Oncol.* 20, 99–107 (2021).
- Alabousi, M. *et al.* Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 113, 680–690 (2021).
- Alabousi, M. *et al.* Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 30, 2058–2071 (2020).
- Canelo-Aybar, C. *et al.* Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). *Cancer Medicine* 10, 2191–2204 (2021).
- Choudhery, S., Johnson, M. P., Larson, N. B. & Anderson, T. Malignant Outcomes of Architectural Distortion on Tomosynthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 217, 295–303 (2021).
- Dahlblom, V. *et al.* Artificial intelligence detection of missed cancers at digital mammography that were detected at digital breast tomosynthesis. *Radiology: Art. Int.* 3, (2021).
- Giampietro, R. R., Cabral, M. V. G., Lima, S. A. M., Weber, S. A. T. & Dos Santos Nunes-Nogueira, V. Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 10, 7991 (2020).
- Hadadi, I., Rae, W., Clarke, J., McEntee, M. & Ekpo, E. Diagnostic Performance of Adjunctive Imaging Modalities Compared to Mammography Alone in Women with Non-Dense and Dense Breasts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer* 21, 278–291 (2021).
- Hannsun, G., Saponaro, S., Sylvan, P. & Elmi, A. Contrast-Enhanced Mammography: Technique, Indications, and Review of Current Literature. *Curr. Radiol. Rep.* 9, (2021).

- Hernández, M. L., Osorio, S., Florez, K., Ospino, A. & Díaz, G. M. Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature. *Eur. J. Radiol. Open* 8, (2021).
- Heywang-Köbrunner, S. H., Jänsch, A., Hacker, A., Weinand, S. & Vogelmann, T. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 32, 2301–2312 (2022).
- Heywang-Köbrunner, S.-H., Jänsch, A., Hacker, A., Weinand, S. & Vogelmann, T. Tomosynthesis with synthesised two-dimensional mammography yields higher cancer detection compared to digital mammography alone, also in dense breasts and in younger women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 152, 110324 (2022).
- Houssami, N. *et al.* Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine* 34, (2021).
- Houssami, N. *et al.* Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer* 148, 14–23 (2021).
- Huang, S., Houssami, N., Brennan, M. & Nickel, B. The impact of mandatory mammographic breast density notification on supplemental screening practice in the United States: a systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* 187, 11–30 (2021).
- Jahn, B. *et al.* Budget Impact Analysis of Cancer Screening: A Methodological Review. *Appl. Health Econ. Health Policy* 17, 493–511 (2019).
- Ko, M. J. *et al.* Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Detecting Breast Cancer in the Diagnostic Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 22, 1240–1252 (2021).
- Komolafe, T. E. *et al.* Comparison of Diagnostic Test Accuracy of Cone-Beam Breast Computed Tomography and Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach. *Sensors (Basel)* 22, (2022).
- Li, T., Houssami, N., Noguchi, N., Zeng, A. & Marinovich, M. L. Differential detection by breast density for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 127, 116–125 (2022).
- Libesman, S. *et al.* An individual participant data meta-analysis of breast cancer detection and recall rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening. *Clin Breast Cancer* 22, e647–e654 (2022).

- Malliori, A. & Pallikarakis, N. Breast cancer detection using machine learning in digital mammography and breast tomosynthesis: A systematic review. *Health Technol.* 12, 893–910 (2022).
- Manhoobi, I. P. et al. Diagnostic accuracy of radiography, digital breast tomosynthesis, micro-CT and ultrasound for margin assessment during breast surgery: A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 29, 1560–1572 (2022).
- Marinovich, M. L., Hunter, K. E., Macaskill, P. & Houssami, N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst* 110, 942–949 (2018).
- Mizzi, D. et al. Examining the effectiveness of supplementary imaging modalities for breast cancer screening in women with dense breasts: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 154, (2022).
- Mridha, M. F. et al. A comprehensive survey on deep-learning-based breast cancer diagnosis. *Cancers* 13, (2021).
- Pathak, P., Jalal, A. S. & Rai, R. Breast Cancer Image Classification: A Review. *Curr. Med. Imaging.* 17, 720–740 (2021).
- Phi, X.-A., Tagliafico, A., Houssami, N., Greuter, M. J. W. & de Bock, G. H. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 18, 380 (2018).
- Surendra, A., Rostinawati, T. & Amalia, R. Development of Imaging and Liquid Biomarker Analysis for Breast Cancer Screening: A Review. *Pharm. Sci.* 28, 15–26 (2022).
- Zeng, B., Yu, K., Gao, L., Zeng, X. & Zhou, Q. Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 59, 270–278 (2021).

#### 1.4.2. Ensayos clínicos

- Aase, H. S. et al. Mammographic features and screening outcome in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography. *Eur J Radiol* 141, 109753 (2021).
- Aase, H. S. et al. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis versus digital mammography in population-based screening in Bergen: interim analysis of performance indicators from the To-Be trial. *Eur Radiol* 29, 1175–1186 (2019).
- Ainakulova, A. et al. Role of modern imaging techniques in additional visualization of breast cancer: literature review. *Siberian journal of oncology* 20, 99–107 (2021).
- Armaroli, P. et al. A randomised controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening

- results over subsequent episodes of the Proteus Donna study. *Int J Cancer* 151, 1778–1790 (2022).
- Ayala de la Peña, F. et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin. Transl. Oncol.* 21, 18–30 (2019).
  - Brunetti, N. et al. A Prospective Comparative Evaluation of Handheld Ultrasound Examination (HHUS) or Automated Ultrasound Examination (ABVS) in Women with Dense Breast. *Diagn.* 12, (2022).
  - Canelo-Aybar, C. et al. Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). *Cancer Medicine* 10, 2191–2204 (2021).
  - Caumo, F. et al. Repeat screening outcomes with digital breast tomosynthesis plus synthetic mammography for breast cancer detection: Results from the prospective Verona pilot study. *Radiology* 298, 49–57 (2020).
  - Comstock, C. E. et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA* 323, 746–756 (2020).
  - DRKS00008916. Philips Digital Breast Tomosynthesis trial for CE markets. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008916> (2015).
  - Fontaine, M. et al. Local Tumor Staging of Breast Cancer: Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis. *Radiology* 291, 594–603 (2019).
  - Gennaro, G., Bernardi, D. & Houssami, N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. *Eur Radiol* 28, 573–581 (2018).
  - Gordon, P. B. The Impact of Dense Breasts on the Stage of Breast Cancer at Diagnosis: A Review and Options for Supplemental Screening. *Curr. Oncol.* 29, 3595–3636 (2022).
  - Haas, J. et al. Multilevel follow-up of cancer screening (mFOCUS): protocol for a multilevel intervention to improve the follow-up of abnormal cancer screening test results. *Contemporary clinical trials* 109, (2021).
  - Harkness, E. F., Astley, S. M. & Evans, D. G. Risk-based breast cancer-screening strategies in women. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 65, 3–17 (2020).
  - Harris, L. K., Mai-Tran, V. & Durand, M. Cancer Detection with Digital Breast Tomosynthesis. *Curr. Radiol. Rep.* 8, (2020).
  - Heindel, W. et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol* 23, 601–611 (2022).

- Hernández, M. L., Osorio, S., Florez, K., Ospino, A. & Díaz, G. M. Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature. *Eur. J. Radiol. Open* 8, (2021).
- Hofvind, S. et al. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 20, 795–805 (2019).
- Hofvind, S. et al. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program. *Radiology* 287, 787–794 (2018).
- Hofvind, S. et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. *Radiology* 300, 66–76 (2021).
- Houssami, N. et al. Interval breast cancers in the ‘screening with tomosynthesis or standard mammography’ (STORM) population-based trial. *BREAST* 38, 150–153 (2018).
- Iotti, V. et al. Comparing two visualization protocols for tomosynthesis in screening: specificity and sensitivity of slabs versus planes plus slabs. *Eur Radiol* 29, 3802–3811 (2019).
- ISRCTN37806452. Digital breast tomosynthesis in screening younger higher risk women. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37806452> (2014).
- ISRCTN73467396. TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73467396> (2011).
- Johnson, K. et al. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology* 299, 559–567 (2021).
- Johnson, K. et al. Tumor Characteristics and Molecular Subtypes in Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: The Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology* 293, 273–281 (2019).
- Kopans, D. B. The wisdom trial is based on faulty reasoning and has major design and execution problems. *Breast Cancer Res. Treat.* 185, 549–556 (2021).
- Kopans, D. A history of DMIST and its implications - Limited resources should be better spent. *Clinical imaging* 78, 301–303 (2021).
- Kopans, D. Design, implementation, and pitfalls of TMIST. *Clinical imaging* 78, 304–307 (2021).
- Kuhl, C. K. Predict, then act: Moving toward tailored prevention. *J. Clin. Oncol.* 37, 943–945 (2019).
- Lapkittichot, S., Monsintorn, P. & Patanajareet, V. Comparison of microcalcifications detection and characterization in digital breast tomosynthesis (dbt) with synthesized 2d mammography (sm) versus dbt with full-

- field digital mammography (ffdm). *Chotmai het thangphaet* [Journal of the Medical Association of Thailand] 104, 1503–1510 (2021).
- Lee, C. & McCaskill-Stevens, W. Tomosynthesis mammographic Imaging Screening Trial (TMIST): an Invitation and Opportunity for the National Medical Association Community to Shape the Future of Precision Screening for Breast Cancer. *Journal of the National Medical Association* 112, 613–618 (2020).
  - Mall, S. et al. Can digital breast tomosynthesis perform better than standard digital mammography work-up in breast cancer assessment clinic?. *Eur Radiol* 28, 5182–5194 (2018).
  - Maxwell, A. et al. A randomised trial of screening with digital breast tomosynthesis plus conventional digital 2D mammography versus 2D mammography alone in younger higher risk women. *European journal of radiology* 94, 133–139 (2017).
  - Mishra, G., Pimple, S., Mitra, I. & Badwe, R. Screening for breast cancer: Cost-effective solutions for low- & middle-income countries. *Indian J. Med. Res.* 154, 229–236 (2021).
  - Moger, T. A., Holen, Å., Hanestad, B. & Hofvind, S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. *Pharmacoecon. Open* 6, 495–507 (2022).
  - Moger, T. A., Swanson, J. O., Holen, A. S., Hanestad, B. & Hofvind, S. Cost differences between digital tomosynthesis and standard digital mammography in a breast cancer-screening programme: results from the To-Be trial in Norway. *Eur J Health Econ* 20, 1261–1269 (2019).
  - Mokhtar, O., Abd elsalam, S., Gamal, G., Naguib, E. & Gomaa, M. 3D digital breast tomosynthesis versus US in evaluating breast asymmetries. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 51, (2020).
  - Moshina, N. et al. Erratum: comparing Screening Outcomes for Digital Breast To-mosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: results from the To-Be Trial (Radiology DOI: 10.1148/radiol.2020201150). *Radiology* 303, E23 (2022).
  - Moshina, N. et al. Digital breast tomosynthesis in a population based mammographic screening program: breast compression and early performance measures. *European journal of radiology* 139, (2021).
  - Moshina, N. et al. Comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial. *Radiology* 297, 522–531 (2020).
  - NCT01248546. Tomosynthesis in the Oslo Breast Cancer Screening Program. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01248546> (2010).
  - NCT02590315. Tomosynthesis Versus Digital Mammography in a

- Population-based Screening Program. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02590315> (2015).
- NCT02698202. Screening for Breast Cancer With Digital Breast Tomosynthesis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02698202> (2016).
  - NCT02835625. The Digital Breast Tomosynthesis Trial in Bergen. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02835625> (2016).
  - NCT02835625. The Tomosynthesis Trial in Bergen. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02835625> (2016).
  - NCT02933489. Abbreviated Breast MRI and Digital Tomosynthesis Mammography in Screening Women With Dense Breasts. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02933489> (2016).
  - NCT03377036. Breast Cancer Screening: digital Breast Tomosynthesis Versus Digital 2D Mammography. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03377036> (2017).
  - NCT03501693. Fujifilm DBT Plus S-View Versus FFDM Alone in the Detection of Breast Cancer - A Pivotal Study. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03501693> (2018).
  - NCT03587259. Innovation in Mammography: tomosynthesis Pathways. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03587259> (2018).
  - NCT03733106. Prospective Trial of Digital Breast Tomosynthesis (DBT) in Breast Cancer Screening. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03733106> (2018).
  - NCT04461808. Tomosynthesis as Primary Test for Breast Cancer Screening. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04461808> (2020).
  - Neeter, L. et al. Rapid Access to Contrast-Enhanced spectral mammography in women recalled from breast cancer screening: the RACER trial study design. *Trials* 20, 759 (2019).
  - NTR7197. Diagnostic value of three-dimensional ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result: a comparison of imaging strategies. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR7197> (2018).
  - Pathak, P., Jalal, A. S. & Rai, R. Breast Cancer Image Classification: A Review. *Curr. Med. Imaging*. 17, 720–740 (2021).
  - Pattacini, P. et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology* 288, 375–385 (2018).
  - Pattacini, P. et al. A Randomized Trial Comparing Breast Cancer Incidence and Interval Cancers after Tomosynthesis Plus Mammography versus Mammography Alone. *Radiology* 303, 256–266 (2022).
  - PER-102-20. TOMOSYNTHESIS MAMMOGRAPHIC IMAGING SCREENING TRIAL (TMIST). <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-102-20> (2021).

- Pisano, E. et al. Engaging the radiology community in the National Clinical Trials Network: the ECOG-ACRIN TMIST experience. *Journal of clinical oncology* 39, (2021).
- Pisano, E. et al. Adjusting the TMIST study design to accommodate slower than expected accrual: ECOG-ACRIN EA1151. *Journal of clinical oncology* 40, (2022).
- Pisano, E. et al. ECOG-ACRIN tomosynthesis mammographic imaging screening trial (EA1151). *Journal of clinical oncology* 38, (2020).
- Saunders, C. M. Breast surgery: a narrative review. *Med. J. Aust.* 217, 262–267 (2022).
- Sbaity, E., Bejjany, R., Kreidieh, M., Temraz, S. & Shamseddine, A. Overview in Breast Cancer Screening in Lebanon. *Cancer Control* 28, (2021).
- Simpson, L. K. et al. Guidelines on management of the patient with breast cancer. *West Indian Med. J.* 68, 55–72 (2019).
- Spak, David & Le-Petross, Huong. (2019). Screening Modalities for Women at Intermediate and High Risk for Breast Cancer. *Current Breast Cancer Reports*. 11. 10.1007/s12609-019-00319-1.
- Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):380.
- Alabousi M, Zha N, Salameh JP, Samoilov L, Sharifabadi AD, Pozdnyakov A, et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. abril de 2020;30(4):2058-71.
- Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology*. 2018;288(2):375-85.
- Bucchi L, Belli P, Benelli E, Bernardi D, Brancato B, Calabrese M, et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM. *Radiol Med*. diciembre de 2016;121(12):891-6.
- Bernardi D, Belli P, Benelli E, Brancato B, Bucchi L, Calabrese M, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol med*. octubre de 2017;122(10):723-30.
- Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, Singh H, Thériault G, Tonelli M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ*. 10 de diciembre de 2018;190(49):E1441-51.

- Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med.* 7 de enero de 2020;172(1):46-56.
- CNNO screening diagnosis 2022.pdf.
- Janet Puñal Riobóo, Leonor Varela-Lema, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Gerardo Atienza Merino, Elena Baños, Ruth Ubago Perez, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias [Guideline for the elaboration and adaptation of rapid health technology assessment report]. [Internet]. 2016. [http://avalia-t.sergas.es/DXerais/621/avalia-t201510\\_GuiaMetodologica.pdf](http://avalia-t.sergas.es/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf).
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 21 de septiembre de 2017;j4008.
- 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.* 18 de octubre de 2011;155(8):529-36.
- RevMan [Internet]. [citado 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
- Evidence prime. GRADEpro [Internet]. [citado 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://gradepro.org/product>
- Heywang-Köbrunner SH, Jänsch A, Hacker A, Weinand S, Vogelmann T. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* Abril de 2022;32(4):2301-12.
- Heindel W, Weigel S, Gers J, Hense HW, Sommer A, Krischke M, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):601-11.
- Tagliafico, A. S. et al. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2). *Eur. J. Cancer* 104, 39–46 (2018).
- Tagliafico, A. et al. Accuracy and reading time for six strategies using digital breast tomosynthesis in women with mammographically negative dense breasts. *European radiology* 27, 5179–5184 (2017).
- Waade, G. et al. Breast compression parameters among women screened with standard digital mammography and digital breast tomosynthesis in a randomized controlled trial. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 61, 321–330 (2020).

- Wang, D. et al. Radiomics Analysis on Digital Breast Tomosynthesis: Preoperative Evaluation of Lymphovascular Invasion Status in Invasive Breast Cancer. *Acad. Radiol.* (2022) doi:10.1016/j.acra.2022.03.011.
- Weigel, S. et al. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. *Radiology* 221006 (2022) doi:10.1148/radiol.221006.
- Weigel, S. et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised images versus standard full-field digital mammography in population-based screening (TOSYMA): protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 8, e020475 (2018).
- Yoon, J. H. & Kim, E.-K. Deep learning-based artificial intelligence for mammography. *Korean J. Radiol.* 22, 1225–1239 (2021).
- Zackrisson, S. et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 19, 1493–1503 (2018).
- Zeng, R. et al. Computational reader design and statistical performance evaluation of an in-silico imaging clinical trial comparing digital breast tomosynthesis with full-field digital mammography. *J. Med. Imaging* 7, (2020).
- Correction to Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial (*The Lancet Oncology* (2019) 20(6) (795–805), (S1470204519301615), (10.1016/S1470-2045(19)30161-5)). *Lancet oncology* 20, e346- (2019).

## 1.5. Estudios analizados a texto completo

### 1.5.1. Revisiones sistemáticas (15)

- Abdullah, P. et al. Synthetic 2D mammography versus standard 2D digital mammography: A diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Am. J. Roentgenol.* 217, 314–324 (2021).
- Alabousi, M. et al. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 113, 680–690 (2021).
- Alabousi, M. et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 30, 2058–2071 (2020).

- Canelo-Aybar, C. et al. Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). *Cancer Medicine* 10, 2191–2204 (2021).
- Giampietro, R. R., Cabral, M. V. G., Lima, S. A. M., Weber, S. A. T. & Dos Santos Nunes-Nogueira, V. Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 10, 7991 (2020).
- Hadadi, I., Rae, W., Clarke, J., McEntee, M. & Ekpo, E. Diagnostic Performance of Adjunctive Imaging Modalities Compared to Mammography Alone in Women with Non-Dense and Dense Breasts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer* 21, 278–291 (2021).
- Heywang-Köbrunner, S. H., Jänsch, A., Hacker, A., Weinand, S. & Vogelmann, T. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 32, 2301–2312 (2022).
- Heywang-Köbrunner, S.-H., Jänsch, A., Hacker, A., Weinand, S. & Vogelmann, T. Tomosynthesis with synthesised two-dimensional mammography yields higher cancer detection compared to digital mammography alone, also in dense breasts and in younger women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 152, 110324 (2022).
- Houssami, N. et al. Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine* 34, (2021).
- Houssami, N. et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer* 148, 14–23 (2021).
- Ko, M. J. et al. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Detecting Breast Cancer in the Diagnostic Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 22, 1240–1252 (2021).
- Li, T., Houssami, N., Noguchi, N., Zeng, A. & Marinovich, M. L. Differential detection by breast density for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 127, 116–125 (2022).
- Libesman, S. et al. An individual participant data meta-analysis of breast cancer detection and recall rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening. *Clin Breast Cancer* 22, e647–e654 (2022).

- Marinovich, M. L., Hunter, K. E., Macaskill, P. & Houssami, N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst* 110, 942–949 (2018).
- Zeng, B., Yu, K., Gao, L., Zeng, X. & Zhou, Q. Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 59, 270–278 (2021).

### 1.5.2. Ensayos clínicos (29)

- Aase, H. S. et al. Mammographic features and screening outcome in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography. *Eur J Radiol* 141, 109753 (2021).
- Ainakulova, A. et al. Role of modern imaging techniques in additional visualization of breast cancer: literature review. *Siberian journal of oncology* 20, 99–107 (2021).
- Armaroli, P. et al. A randomised controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening results over subsequent episodes of the Proteus Donna study. *Int J Cancer* 151, 1778–1790 (2022).
- Brunetti, N. et al. A Prospective Comparative Evaluation of Handheld Ultrasound Examination (HHUS) or Automated Ultrasound Examination (ABVS) in Women with Dense Breast. *Diagn.* 12, (2022).
- Canelo-Aybar, C. et al. Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). *Cancer Medicine* 10, 2191–2204 (2021).
- Gordon, P. B. The Impact of Dense Breasts on the Stage of Breast Cancer at Diagnosis: A Review and Options for Supplemental Screening. *Curr. Oncol.* 29, 3595–3636 (2022).
- Haas, J. et al. Multilevel follow-up of cancer screening (mFOCUS): protocol for a multilevel intervention to improve the follow-up of abnormal cancer screening test results. *Contemporary clinical trials* 109, (2021).
- Heindel, W. et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol* 23, 601–611 (2022).
- Hernández, M. L., Osorio, S., Florez, K., Ospino, A. & Díaz, G. M. Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature. *Eur. J. Radiol. Open* 8, (2021).

- Hofvind, S. et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. *Radiology* 300, 66–76 (2021).
- Johnson, K. et al. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology* 299, 559–567 (2021).
- Kopans, D. B. The wisdom trial is based on faulty reasoning and has major design and execution problems. *Breast Cancer Res. Treat.* 185, 549–556 (2021).
- Kopans, D. A history of DMIST and its implications - Limited resources should be better spent. *Clinical imaging* 78, 301–303 (2021).
- Kopans, D. Design, implementation, and pitfalls of TMIST. *Clinical imaging* 78, 304–307 (2021).
- Lapkittichot, S., Monsintorn, P. & Patanajareet, V. Comparison of microcalcifications detection and characterization in digital breast tomosynthesis (dbt) with synthesized 2d mammography (sm) versus dbt with full-field digital mammography (ffdm). *Chotmai het thangphaet [Journal of the Medical Association of Thailand]* 104, 1503–1510 (2021).
- Mishra, G., Pimple, S., Mitra, I. & Badwe, R. Screening for breast cancer: Cost-effective solutions for low- & middle-income countries. *Indian J. Med. Res.* 154, 229–236 (2021).
- Moger, T. A., Holen, Å., Hanestad, B. & Hofvind, S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. *Pharmacoecon. Open* 6, 495–507 (2022).
- Moshina, N. et al. Erratum: comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: results from the To-Be Trial (Radiology DOI:10.1148/radiol.2020201150). *Radiology* 303, E23 (2022).
- Moshina, N. et al. Digital breast tomosynthesis in a population based mammographic screening program: breast compression and early performance measures. *European journal of radiology* 139, (2021).
- Pathak, P., Jalal, A. S. & Rai, R. Breast Cancer Image Classification: A Review. *Curr. Med. Imaging.* 17, 720–740 (2021).
- Pattacini, P. et al. A Randomized Trial Comparing Breast Cancer Incidence and Interval Cancers after Tomosynthesis Plus Mammography versus Mammography Alone. *Radiology* 303, 256–266 (2022).
- PER-102-20. TOMOSYNTHESIS MAMMOGRAPHIC IMAGING SCREENING TRIAL (TMIST). <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-102-20> (2021).
- Pisano, E. et al. Engaging the radiology community in the National Clinical Trials Network: the ECOG-ACRIN TMIST experience. *Journal of clinical oncology* 39, (2021).

- Pisano, E. et al. Adjusting the TMIST study design to accommodate slower than expected accrual: ECOG-ACRIN EA1151. *Journal of clinical oncology* 40, (2022).
- Saunders, C. M. Breast surgery: a narrative review. *Med. J. Aust.* 217, 262–267 (2022).
- Sbaity, E., Bejjany, R., Kreidieh, M., Temraz, S. & Shamseddine, A. Overview in Breast Cancer Screening in Lebanon. *Cancer Control* 28, (2021).
- Wang, D. et al. Radiomics Analysis on Digital Breast Tomosynthesis: Preoperative Evaluation of Lymphovascular Invasion Status in Invasive Breast Cancer. *Acad. Radiol.* (2022) doi:10.1016/j.acra.2022.03.011.
- Weigel, S. et al. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. *Radiology* 221006 (2022) doi:10.1148/radiol.221006.
- Yoon, J. H. & Kim, E.-K. Deep learning-based artificial intelligence for mammography. *Korean J. Radiol.* 22, 1225–1239 (2021).

## 1.6. Estudios excluidos tras la lectura a texto completo

### 1.6.1. Revisiones sistemáticas

**Tabla 7. RS excluidas tras lectura a texto completo**

Id.	Referencia	Valoración
Abdullah 2021	Abdullah, P. et al. Synthetic 2D mammography versus standard 2D digital mammography: A diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. <i>Am. J. Roentgenol.</i> 217, 314–324 (2021).	El objetivo es describir la eficacia diagnóstica, no describe la efectividad del cribado
Alabousi 2020	Alabousi, M. et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. <i>Eur Radiol</i> 30, 2058–2071 (2020).	El grupo experimental no incluye TMD +MS
Canelo-Aybar 2021	Canelo-Aybar, C. et al. Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). <i>Cancer Medicine</i> 10, 2191–2204 (2021).	Estudio de eficacia diagnóstica que, además, el grupo experimental contiene TMD+MD y TMD+MS
Hadadi 2021	Hadadi, I. et al. Diagnostic Performance of Adjunctive Imaging Modalities Compared to Mammography Alone in Women with Non-Dense and Dense Breasts: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Clin Breast Cancer</i> 21, 278–291 (2021).	No describe con claridad la composición de los grupos expuestos a TMD.
Heywang – Köbrunner 2022	Heywang-Köbrunner, S.-H, et al. Tomosynthesis with synthesised two-dimensional mammography yields higher cancer detection compared to digital mammography alone, also in dense breasts and in younger women: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Radiol</i> 152, 110324 (2022).	La información útil de este trabajo, para este informe, está incluida en otra publicación del mismo año y de los mismos autores.
Houssami 2021	Houssami, N. et al. Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. <i>EClinical-Medicine</i> 34, (2021).	No describe con claridad la composición de los grupos expuestos a TMD.

Id.	Referencia	Valoración
Ko 2021	Ko, M. J. et al. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Detecting Breast Cancer in the Diagnostic Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Korean J Radiol</i> 22, 1240–1252 (2021).	Estudio de eficacia diagnóstica que, además, el grupo experimental contiene TMD+MD y TMD+MS
Li 2022	Li, T., Houssami, N., Noguchi, N., Zeng, A. & Marinovich, M. L. Differential detection by breast density for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Cancer</i> 127, 116–125 (2022).	El grupo experimental incluye MD y MS.
Libesman 2022	Libesman, S. et al. An individual participant data meta-analysis of breast cancer detection and recall rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening. <i>Clin Breast Cancer</i> 22, e647–e654 (2022).	El grupo experimental incluye MD y MS.
Marinovich 2018	Marinovich, M. L., et al. N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. <i>J Natl Cancer Inst</i> 110, 942–949 (2018).	El grupo experimental incluye MD y MS.

## 1.6.2. Ensayos clínicos

**Tabla 8. EC excluidos tras lectura a texto completo**

Id.	Referencia	Valoración
Aase 2021	Aase, H. S. et al. Mammographic features and screening outcome in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography. <i>Eur J Radiol</i> 141, 109753 (2021).	Pacientes incluidas en otro ensayo, con otros objetivos e incluido en la revisión.
Ainakulova 2021	Ainakulova, A. et al. Role of modern imaging techniques in additional visualization of breast cancer: literature review. <i>Siberian journal of oncology</i> 20, 99-107 (2021).	Idioma ruso.
Canelo-Aybar 2021	Canelo-Aybar, C. et al. Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). <i>Cancer Medicine</i> 10, 2191–2204 (2021).	Estudio de eficacia diagnóstica que, además, el grupo experimental contiene TMD+MD y TMD+MS. Es una RS.
Haas 2021	Haas, J. et al. Multilevel follow-up of cancer screening (mFOCUS): protocol for a multilevel intervention to improve the follow-up of abnormal cancer screening test results. <i>Contemporary clinical trials</i> 109, (2021).	Otro objetivo
Hernandez 2021	Hernández, M. L., Osorio, S., Florez, K., Ospino, A. & Díaz, G. M. Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature. <i>Eur. J. Radiol. Open</i> 8, (2021).	Otro objetivo
Hofvind 2021	Hofvind, S. et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. <i>Radiology</i> 300, 66–76 (2021).	Pacientes incluidas en otro ensayo, con otros objetivos e incluido en la revisión.
Johnson 2021	Johnson, K. et al. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial. <i>Radiology</i> 299, 559–567 (2021).	El grupo experimental contiene pacientes TMD+MD.
Kopans 2021	Kopans, D. B. The wisdom trial is based on faulty reasoning and has major design and execution problems. <i>Breast Cancer Res. Treat.</i> 185, 549–556 (2021).	Artículo de opinion
Kopans 2021	Kopans, D. A history of DMIST and its implications - Limited resources should be better spent. <i>Clinical imaging</i> 78, 301–303 (2021).	Artículo de opinion

Id.	Referencia	Valoración
Kopans 2021	Kopans, D. Design, implementation, and pitfalls of TMIST. <i>Clinical imaging</i> 78, 304–307 (2021).	Artículo de opinión
Lapkittichot 2021	Lapkittichot, S., Monsintorn, P. & Patanajareet, V. Comparison of microcalcifications detection and characterization in digital breast tomosynthesis (dbt) with synthesized 2d mammography (sm) versus dbt with full-field digital mammography (ffdm). Chotmaiht thangphaet [Journal of the Medical Association of Thailand] 104, 1503–1510 (2021).	Estudio sobre la eficacia diagnóstica.
Mishra 2021	Mishra, G., Pimple, S., Mitra, I. & Badwe, R. Screening for breast cancer: Cost-effective solutions for low- & middle-income countries. <i>Indian J. Med. Res.</i> 154, 229–236 (2021).	Otro objetivo
Moshina 2021	Moshina, N. et al. Digital breast tomosynthesis in a population based mammographic screening program: breast compression and early performance measures. <i>European journal of radiology</i> 139, (2021).	Pacientes incluidas en otro ensayo, con otros objetivos e incluido en la revisión.
Pathak 2021	Pathak, P., Jalal, A. S. & Rai, R. Breast Cancer Image Classification: A Review. <i>Curr. Med. Imaging.</i> 17, 720–740 (2021).	Otro objetivo.
PER 102 20 2021	PER-102-20. TOMOSYNTHESIS MAMMOGRAPHIC IMAGING SCREENING TRIAL (TMIST). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-102-20">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-102-20</a> (2021)	Descripción del protocolo de un estudio.
Pisano 2021	Pisano, E. et al. Engaging the radiology community in the National Clinical Trials Network: the ECOG-ACRIN TMIST experience. <i>Journal of clinical oncology</i> 39, (2021)	Artículo de opinión
Sbaity 2021	Sbaity, E., Bejjany, R., Kreidieh, M., Temraz, S. & Shamseddine, A. Overview in Breast Cancer Screening in Lebanon. <i>Cancer Control</i> 28, (2021).	Artículo de opinión
Yoon 2021	Yoon, J. H. & Kim, E.-K. Deep learning-based artificial intelligence for mammography. <i>Korean J. Radiol.</i> 22, 1225–1239 (2021).	Otro objetivo. Revisión narrativa.
Armaroli 2022	Armaroli, P. et al. A randomised controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening results over subsequent episodes of the Proteus Donna study. <i>Int J Cancer</i> 151, 1778–1790 (2022).	El grupo experimental contiene pacientes TMD+MD.
Brunetti 2022	Brunetti, N. et al. A Prospective Comparative Evaluation of Handheld Ultrasound Examination (HHUS) or Automated Ultrasound Examination (ABVS) in Women with Dense Breast. <i>Diagn.</i> 12, (2022).	Otra técnica diagnóstica.

Id.	Referencia	Valoración
Gordon 2022	Gordon, P. B. The Impact of Dense Breasts on the Stage of Breast Cancer at Diagnosis: A Review and Options for Supplemental Screening. <i>Curr. Oncol.</i> 29, 3595–3636 (2022).	Revisión narrativa, análisis de una subpoblación.
Moger 2022	Moger, T. A., Holen, Å., Hanestad, B. & Hofvind, S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. <i>PharmacoEcon. Open</i> 6, 495–507 (2022).	Otro objetivo. Análisis de costo-efectividad
Moshina 2022	Moshina, N. et al. Erratum: comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: results from the To-Be Trial (Radiology DOI: 10.1148/radiol.2020201150). <i>Radiology</i> 303, E23 (2022).	Otro objetivo: procedimientos
Pattacini 2020	Pattacini, P. et al. A Randomized Trial Comparing Breast Cancer Incidence and Interval Cancers after Tomosynthesis Plus Mammography versus Mammography Alone. <i>Radiology</i> 303, 256–266 (2022).	El grupo experimental contiene pacientes TMD+MD.
Pisano 2022	Pisano, E. et al. Adjusting the TMIST study design to accommodate slower than expected accrual: ECOG-ACRIN EA1151. <i>Journal of clinical oncology</i> 40, (2022).	Artículo de opinión
Saunders 2022	Saunders, C. M. Breast surgery: a narrative review. <i>Med. J. Aust.</i> 217, 262–267 (2022).	Otro objetivo, revisión narrativa
Wang 2022	Wang, D. et al. Radiomics Analysis on Digital Breast Tomosynthesis: Preoperative Evaluation of Lymphovascular Invasion Status in Invasive Breast Cancer. <i>Acad. Radiol.</i> (2022) doi:10.1016/j.acra.2022.03.011.	Otro objetivo
Weigel 2022	Weigel, S. et al. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. <i>Radiology</i> 221006 (2022) doi:10.1148/radiol.221006.	Subanálisis del ensayo incluido.

## 1.7. Resolución de la búsqueda

- Heywang-Köbrunner, S. H., Jänsch, A., Hacker, A., Weinand, S. & Vogelmann, T. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 32, 2301–2312 (2022).
- Heindel W, Weigel S, Gers J, Hense HW, Sommer A, Krischke M, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):601-11.

## 1.8. Estudios identificados en búsquedas secundarias para seguridad

- Skaane P, Bandos AI, Eben EB, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014; 271:655-663.
- Asbeutah AM, AlMajran AA, Brindhaban A, Asbeutah SA. Comparison of radiation doses between diagnostic full-field digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): a clinical study. *J Med Radiat Sci.* 2020 Sep;67(3):185-192. doi: 10.1002/jmrs.405. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495513; PMCID: PMC7476200
- Gennaro G, Bernardi D, Houssami N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. *Eur Radiol.* 2018 Feb;28(2):573-581. doi: 10.1007/s00330-017-5024-4. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28819862.
- Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1105–1113
- Zuckerman SP, Conant EF, Keller BM, et al. Implementation of synthesised two-dimensional mammography in a population-based digital breast tomosynthesis screening program. *Radiology* 2016:160366.

## Anexo 2. Análisis del riesgo de sesgo

### 2.1. Análisis de riesgo de sesgo de la RS

**Tabla 9. AMSTAR-2 de la RS de Heywang-Köbrunner 2022**

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	SI
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	SI
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	SI
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	NO
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	SI
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	SI
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	SI PARCIAL
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	SI
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	SI
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	NO
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	SI
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	SI
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	SI
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	SI
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	NO
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	SI
<b>CALIDAD</b>	<b>MUY BAJA</b>

## 2.2. Análisis de riesgo de sesgo de los EC incluidos en el meta-análisis

**Tabla 10. Riesgo de sesgo con escala QUADAS-2**

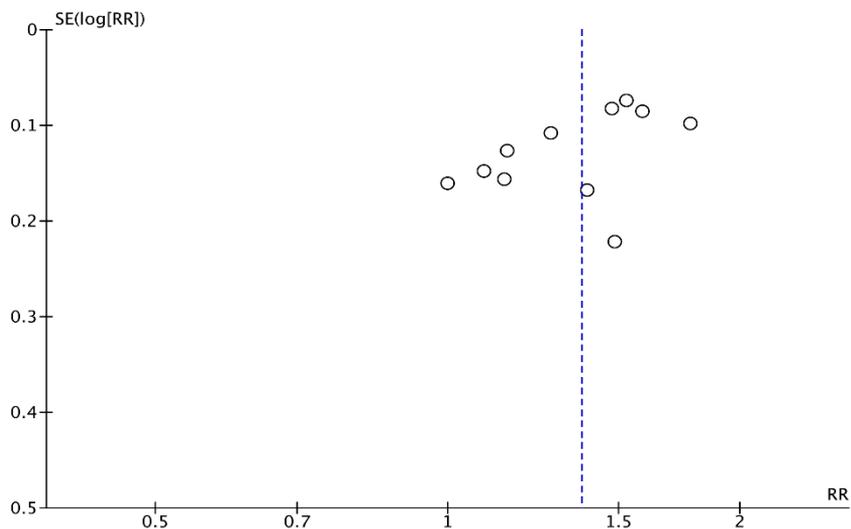
ESTUDIO	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba en estudio	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba en estudio	Prueba de referencia
Aujero, 2017*	✘	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Freer, 2017*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Bernardi, 2020*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Caumo, 2018*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Caumo, 2018*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Bernardi, 2016*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Romero, 2018*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Hofvind, 2018*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Hovda, 2020*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Hofvind, 2019*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Skaane, 2019*	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Houssami, 2019	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓
Heindel, 2022 **	✓	✓	✓	✘	✓	✓	✓

\* Estudios incluidos en la RS de **Heywang-Köbrunner 2022**

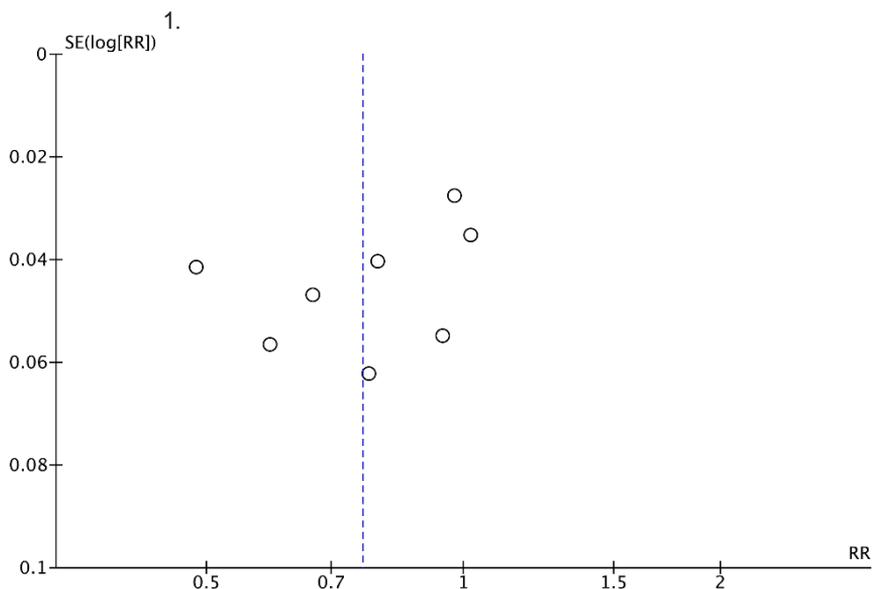
\*\* Estudio añadido por los autores de este informe para la realización del metaanálisis

## 2.3. Gráficas del sesgo de publicación del metaanálisis (funnel plot)

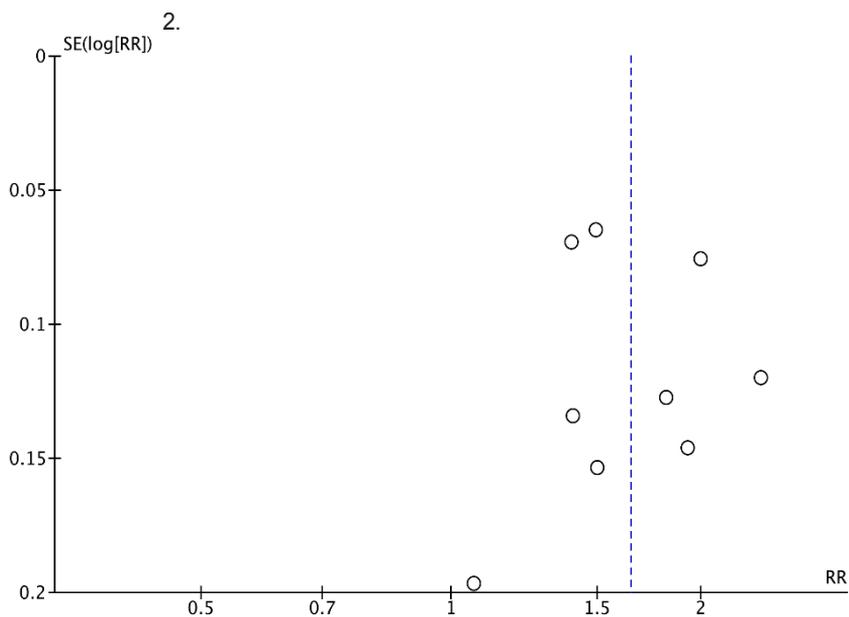
### 1. Tasa de detección



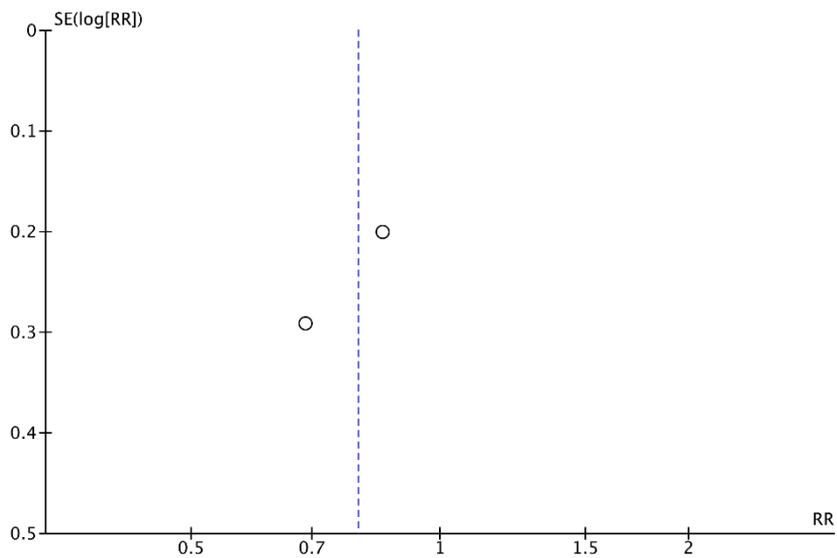
### 2. Tasa de rellamadas



### 3. PPV-1



### 4. Cáncer de intervalo

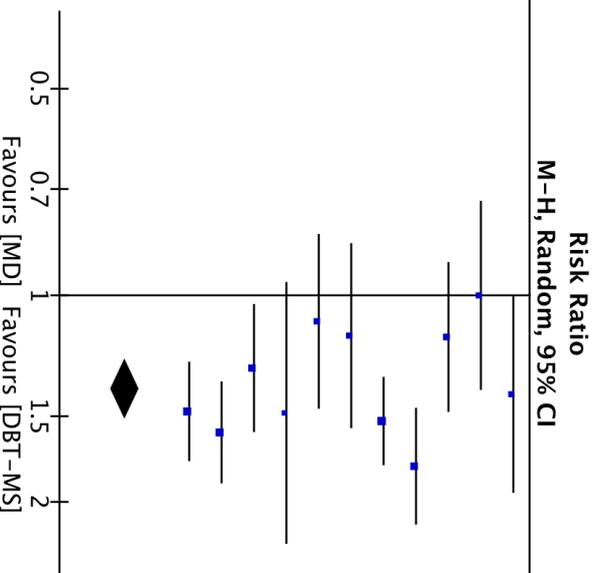


# Anexo 3. Síntesis del metanálisis

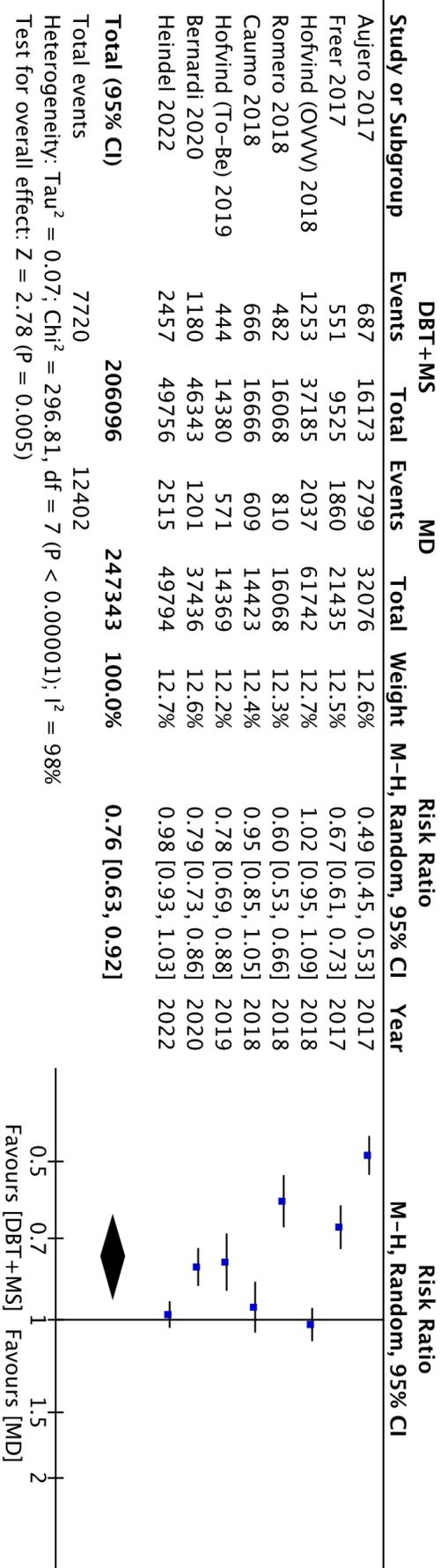
## 3.1. Tasa de detección

Study or Subgroup	DBT+MS		MD		Risk Ratio	Year
	Events	Total	Events	Total		
Bernardi 2016	85	9677	61	9677	1.39 [1.00, 1.93]	2016
Freer 2017	56	9525	126	21435	1.00 [0.73, 1.37]	2017
Aujero 2017	98	16173	169	32076	1.15 [0.90, 1.47]	2017
Caumo 2018	315	34071	153	29360	1.77 [1.46, 2.15]	2018
Hofvind (OVVV) 2018	348	37185	379	61742	1.52 [1.32, 1.76]	2018
Romero 2018	87	16068	76	16068	1.14 [0.84, 1.56]	2018
Hofvind (To-Be) 2019	95	14380	87	14369	1.09 [0.82, 1.46]	2019
Houssami 2019	49	5018	34	5166	1.48 [0.96, 2.29]	2019
Skane 2019	194	24301	152	24301	1.28 [1.03, 1.58]	2019
Bernardi 2020	402	46343	205	37436	1.58 [1.34, 1.87]	2020
Heindel 2022	354	49715	240	49762	1.48 [1.25, 1.74]	2022
<b>Total (95% CI)</b>	<b>262456</b>	<b>301392</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.37 [1.24, 1.52]</b>		

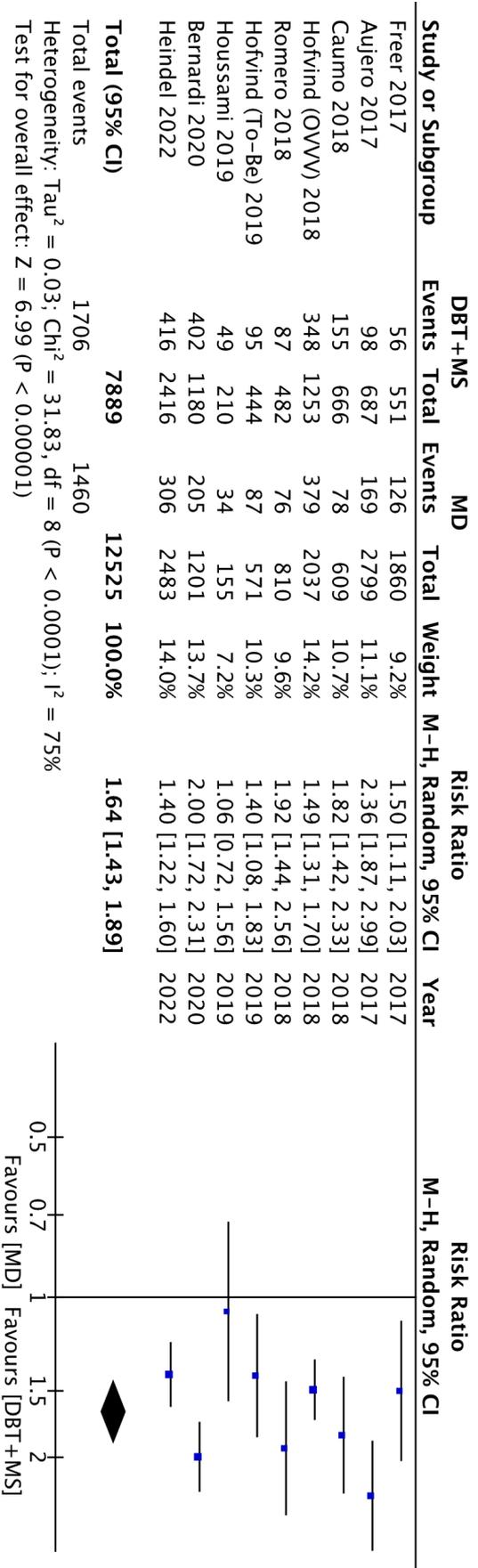
Total events 2083 1682  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01; Chi<sup>2</sup> = 21.58, df = 10 (P = 0.02); I<sup>2</sup> = 54%  
 Test for overall effect: Z = 6.07 (P < 0.00001)



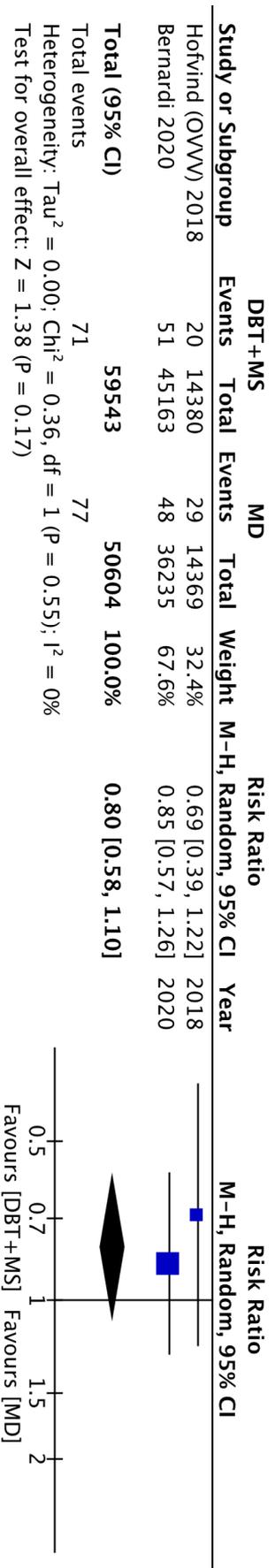
### 3.2. Tasa de rellamadas



### 3.3. Proporción de positivos en rellamadas (PPV-1)



### 3.4. Cáncer de intervalo



# Anexo 4. Tabla de resumen de la evidencia

**Pregunta:** Tomosíntesis digital de mama con mamografía sintetizada comparado con Mamografía digital para el cribado de cáncer de mama - Bibliografía: 1,2

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tomosíntesis digital de mama con mamografía sintetizada	Mamografía digital	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
11	ensayos aleato-rios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	2083/262456 (0,8%)	1682/301392 (0,6%)	<b>RR 1,37</b> (1,24 a 1,52)	<b>2 más por 1000</b> (de 1 más a 3 más )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Tasa de rellamadas (evaluado con : mujeres "rellamadas"/1000 mujeres que se realizaron la prueba <sup>a</sup> )												
8	ensayos aleato-rios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	7720/206096 (3,7%)	12402/247343 (5,0%)	<b>RR 0,76</b> (0,63 a 0,92)	<b>12 menos por 1000</b> (de 19 menos a 4 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Valor predictivo positivo de las rellamadas (evaluado con : Proporción de casos de cáncer confirmados en el estudio histológico entre las pacientes rellamadas tras el cribado)												
9	ensayos aleato-rios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	1706/7889 (21,6%)	1460/12525 (11,7%)	<b>RR 1,64</b> (1,43 a 1,89)	<b>75 más por 1000</b> (de 50 más a 104 más )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Tasa de cáncer de intervalo (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses : evaluado con : Proporción de mujeres con cáncer de mama diagnosticado 24 meses después de la un resultado negativo del cribado o de 6 a 24 meses después de un resultado falso positivo del cribado)												
2	ensayos aleato-rios	no es serio	no es serio	no es serio	serio	ninguno	71/59543 (0,1%)	77/50604 (0,2%)	<b>RR 0,80</b> (0,58 a 1,10)	<b>0 menos por 1000</b> (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

**CI:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

**Explicaciones:**

- La tasa de detección se define como la proporción de casos de cáncer invasivo confirmados histológicamente en el cribado por cada 1000 pacientes que se realizaron el estudio
- Los estudios evaluados se realizaron con equipos muy diferentes con procedimientos de exploración y lectura de las imágenes variables, las poblaciones eran semejantes, pero con criterios de selección diferentes.
- Se define como tasa de rellamadas la proporción de mujeres que tras la prueba de cribado son llamadas para nuevos estudios porque se juzgó que existe alguna sospecha en las pruebas de imagen realizadas.
- Las estimaciones de efecto tienen un intervalo de confianza amplio

**Referencias:**

- Heindel, Walter, Weigel, Stefanie, Gers, Joachim, Hense, Hans-Werner, Sommer, Alexander, Kricschke, Miriam, Kerschke, Laura, Group, TOSYMA, Screening, Trial, Study, Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multi-centre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. . 2022.
- Heywang-Kobrunner, Sylvia H., Jansch, Alexander, Hacker, Astrid, Weinand, Sina, Vogelmann, Tobias. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. . 2022.

## ANEXO 5. Dominio de Pacientes

### 5.1. Estrategias de búsqueda

#### 5.1.1. Búsqueda estudios cualitativos en Pubmed

#10	Search: (qualitative research) AND (((DBT) OR (Digital Breast Tomosynthes#s)) AND (((("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*") OR (Mass Screening/)) OR (Early Detection of Cancer/))) Sort by: Most Recent	15
#9	Search: qualitative research Sort by: Most Recent	233,728
#8	Search: ((DBT) OR (Digital Breast Tomosynthes#s)) AND (((("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*") OR (Mass Screening/)) OR (Early Detection of Cancer/)) Sort by: Most Recent	1,346
#7	Search: (((("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*") OR (Mass Screening/)) OR (Early Detection of Cancer/)) Sort by: Most Recent	1,197,147
#6	Search: ("Early detection" or "Early diagnosis" or Screen*) Sort by: Most Recent	1,176,817
#5	Search: Mass Screening/ Sort by: Most Recent	184,604
#4	Search: Early Detection of Cancer/ Sort by: Most Recent	77,085
#3	Search: (DBT) OR (Digital Breast Tomosynthes#s) Sort by: Most Recent	7,745
#2	Search: DBT Sort by: Most Recent	6,153
#1	Search: Digital Breast Tomosynthes#s Sort by: Most Recent	1,871

### 5.1.2. Búsqueda pacientes en CINHALL

#	Consulta	Resultados
S12	S8 AND S11	1
S11	qualitative	210,712
S10	S8 AND S9	0
S9	qualitative research	20,172
S8	S3 AND S7	165
885	S4 OR S5 OR S6	90,841
S6	"Early detection" or "Early diagnosis"	53,156
S5	Mass Screening	30,644
S4	Early Detection of Cancer	24,553
S3	S1 OR S2	1,068
S2	DBT	885
S1	Digital Breast Tomosynthesis	445

### 5.1.3 Búsqueda de pacientes en EMBASE

No	Query Results	Results
#11.	#7 AND #10	1
#10.	'quality of life'	723,631
#9.	#7 AND #8	0
#8.	'qualitative research'	120,252
#7.	#3 AND #6	131
#6.	#4 OR #5	80,452
#5.	'mass screening'	69,703
#4.	'early cancer diagnosis'	12,464
#3.	#1 OR #2	8,568
#2.	dbt	7,311
#1.	'digital breast tomosynthesis'/exp OR 'digital breast tomosynthesis' OR (digital AND ('breast'/exp OR breast) AND ('tomosynthesis'/exp OR tomosynthesis))	2,362

## 5.2. Resultados de búsqueda

### 5.2.1. Resultados de la búsqueda en PUBMED

- Jarkman S, Karlberg M, Pocevičiūtė M, Bodén A, Bándi P, Litjens G, Lundström C, Treanor D, van der Laak J. Generalization of Deep Learning in Digital Pathology: Experience in Breast Cancer Metastasis Detection. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 3 14(21):5424. doi: 10.3390/cancers14215424
- Moran P, Bick D, Biddle L, Borries B, Kandiyali R, Rigby J, Seume P, Sadhnani V, Smith N, Swales M, Turner N. A feasibility randomised controlled trial with an embedded qualitative evaluation of perinatal emotional skills groups for women with borderline personality disorder: protocol for the EASE study. *Pilot Feasibility Stud*. 2022 Sep 23. 8(1):215. doi: 10.1186/s40814-022-01177
- Abstracts of Presentations at the Association of Clinical Scientists 143<sup>rd</sup> Meeting Louisville, KY May 11-14,2022. *Ann Clin Lab Sci*. 2022 May;52(3):511-525. PMID: 35777803.
- Christian A, Nagar K. Understanding Patients Experiences Living with Diabetes Mellitus: A Qualitative Study, Gujarat, India. *J Pharm Res Int*. 2021.33(58A):464-471. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i58A34139.
- Sarkar K, Bishnoi M, Singh DP. Designing, fabrication and evaluation of a rapid, point-of-care and noninvasive system for the detection of lead (Pb(2+)). *Microdevices*. 2021 Oct 27-23(4):56. doi: 10.1007/s10544-021-00599-4
- Buerger A, Vloet TD, Haber L, Geissler JM . Third-wave interventions for eating disorders in adolescence - systematic review with meta-analysis." *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2021 Jun 14.8(1):20. doi: 10.1186/s40479-021-00158-6
- Sahu B, Babu GR, Gurav KS, Karthik M, Ravi D, Lobo E, John DA, Oakley L, Oteng-Ntim E, Nadal IP, Kinra S. Health care professionals' perspectives on screening and management of gestational diabetes mellitus in public hospitals of South India - a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2021 Feb 12" "21(1):133. doi: 10.1186/s12913-021-06077-0
- Manda-Mapalo MT, Fine SG, Safadi S, Lee JH, Du R, Sussman AL, Mishra S, Selwyn RG, Saline JL, Hine WL, Brown-Glaberman UA. Breast Cancer Screening Among Medically Underserved Women in New Mexico: Potential for Lower Recall Rates with Digital Breast Tomosynthesis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Dec. 29(12):1596-1601. doi: 10.1089/jwh.2020.8402.
- Sotirova MB, McCaughan EM, Ramsey L, Flannagan C, Kerr DP, O'Connor SR, Blackburn NE, Wilson IM. Acceptability of online exercise-based

- interventions after breast cancer surgery: systematic review and narrative synthesis. *J Cancer Surviv.* 2021 Apr 15(2):281-310. doi: 10.1007/s11764-020-00931-6.
- M, Lakić D, Petrova G, Bešlija S, Culig J. Comparative analysis of the access to health-care services and breast cancer therapy in 10 Eastern European countries. *SAGE Open Med.* 2020 May 20. 8:2050312120922029. doi: 10.1177/2050312120922029.
  - Flynn D, Joyce M, Spillane A, Wrigley C, Corcoran P, Hayes A, Flynn M, Wyse D, Corkery B, Mooney B. Does an adapted Dialectical Behaviour Therapy skills training programme result in positive outcomes for participants with a dual diagnosis? A mixed methods study. *Addict Sci Clin Pract.* 2019 Aug 15.14(1):28. doi: 10.1186/s13722-019-0156-2ç
  - Richard-Davis G, Whittemore B, Disher A, Rice VM, Lenin RB, Dollins C, Siegel ER, Eswaran H. Evaluation of Quantra Hologic Volumetric Computerized Breast Density Software in Comparison With Manual Interpretation in a Diverse Population. *Breast Cancer (Auckl).* 2018 Feb 22. 12:1178223418759296. doi: 10.1177/1178223418759296
  - Li X, Yang Y, Gao Q, Gao M, Lv Y, Dong R, Liu Y, Zhang K, Gai Z. Clinical characteristics and mutation analysis of five Chinese patients with maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis.* 2018 Jun. 33(3):741-751. doi: 10.1007/s11011-017-0168-0.
  - Jeemon P, Harikrishnan S, Sanjay G, Sivasubramonian S, Lekha TR, Padmanabhan S, Tandon N, Prabhakaran D. A PROgramme of Lifestyle Intervention in Families for Cardiovascular risk reduction (PROLIFIC Study): design and rationale of a family based randomized controlled trial in individuals with family history of premature coronary heart disease. *BMC Public Health.* 2017 Jan 5. 17(1):10. doi: 10.1186/s12889-016-3928-6
  - Johnson C, Mohan S, Praveen D, Woodward M, Maulik PK, Shivashankar R, Amarchand R, Webster J, Dunford E, Thout SR, MacGregor G, He F, Reddy KS, Krishnan A, Prabhakaran D, Neal B. Protocol for developing the evidence base for a national salt reduction programme for India. *BMJ Open.* 2014 Oct 24. 4(10):e006629. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006629

## 5.2.2 Resultados de la búsqueda en CINAHL

- Manda-Mapalo MT, Fine SG, Safadi S, Lee JH, Du R, Sussman AL, Mishra S, Selwyn RG, Saline JL, Hine WL, Brown-Glaberman UA. Breast Cancer Screening Among Medically Underserved Women in New Mexico: Potential for Lower Recall Rates with Digital Breast Tomosynthesis. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Dec. 29(12):1596-1601. doi: 10.1089/jwh.2020.8402.

### 5.2.3 Resultados de la búsqueda en EMBASE

- Ismail Jatoi, MD, PhD, Paul F Pinsky, PhD, Breast Cancer Screening Trials: Endpoints and Overdiagnosis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 113, Issue 9, September 2021, Pages 1131–1135, <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa140>

### 5.3. Estudios seleccionados para responder a la pregunta

- Manda-Mapalo MT, Fine SG, Safadi S, Lee JH, Du R, Sussman AL, Mishra S, Selwyn RG, Saline JL, Hine WL, Brown-Glaberman UA. Breast Cancer Screening Among Medically Underserved Women in New Mexico: Potential for Lower Recall Rates with Digital Breast Tomosynthesis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Dec. 29(12):1596-1601. doi: 10.1089/jwh.2020.8402.
- Ismail Jatoi, MD, PhD, Paul F Pinsky, PhD, Breast Cancer Screening Trials: Endpoints and Overdiagnosis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 113, Issue 9, September 2021, Pages 1131–1135, <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa140>

## Anexo 6. Características de los estudios de evaluación económica incluidos

Tabla X. Características de los estudios de evaluación económica incluidos

Estudio	Financiación	Diseño	Alternativas en comparación	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos
Sankatsing 2020	Consejo de Investigación De Noruega, Sociedad Noruega del Cáncer	Modelo de microsimulación ACE	TMD vs MD	Pagador	Toda la vida	3,5%	AV/G FP	Costes directos sanitarios
Moger 2022	- ZONMWW -Organización de los Países bajos para la investigación y el desarrollo en salud Y el Equipo Nacional de Evaluación del Cribado del Cáncer de Mama - Apoyado en parte por el Instituto Nacional del Cáncer como parte de la Intervención del Cáncer y Red de Modelado de Vigilancia (GISNET)	Árbol de decisión ACE	TMD vs MD	Pagador	10 años	4%	AV/G FP Muertes evitadas Cánceres detectados en el cribado Cánceres de intervalo	Costes directos sanitarios

## Anexo 7. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas (CASPe)

Pregunta	Nombre del estudio	
	Sankatsing 2020	Moger 2022
¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	si	si
¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	si	si
¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	si	si
¿Los efectos de la intervención (o intervenciones) se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?	si	si
¿Los costes en que se incurre por la intervención (intervenciones) se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	no	si
Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención/es? ¿y a los efectos?	si	si
¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	si	si
¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	si	si
¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	si	si
¿Serían los costes trasladables a tu medio?	si	si
¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?	NS*	NS*

\*Probablemente sí, al tratarse de un entorno europeo y programas de cribado muy similares.



**Comunidad  
de Madrid**

Dirección General Asistencial  
CONSEJERÍA DE SANIDAD