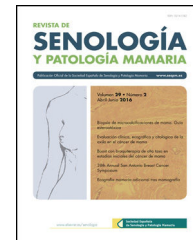




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ARTÍCULO DOCENTE

El papel de la tomosíntesis en el cribado del cáncer de mama



Arlette Elizalde Pérez* y Natalia Rodríguez-Spiteri

Área de Patología Mamaria, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 28 de junio de 2016; aceptado el 14 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Tomosíntesis;
Cáncer de mama;
Cribado

Resumen Debido a las limitaciones de la mamografía de cribado, especialmente en mamas densas, ha surgido una nueva técnica complementaria: la tomosíntesis. Esta técnica, al ser tomográfica, permite aumentar la detección de cánceres ocultos en la mamografía a la vez que puede disminuir los resultados falsos positivos provocados por superposición de imágenes. En este artículo revisamos el papel de la tomosíntesis en el cribado, analizando los 3 principales ensayos clínicos prospectivos que han tenido lugar en Europa: el ensayo OSLO, el ensayo STORM y el ensayo MALMÖ. Aunque la técnica mamográfica empleada es diferente en el estudio MALMÖ, los 3 han demostrado un significativo aumento de la sensibilidad (32, 34 y 43%, respectivamente), existiendo más diferencias en cuanto a las rellamadas (+32%, -27%, +43%). A pesar de que el tiempo de lectura se incrementa, parece que la técnica es coste-efectiva y contribuye poco al sobrediagnóstico, por lo que la tomosíntesis está llamada a jugar un papel importante en el cribado del cáncer de mama.

© 2016 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tomosynthesis;
Breast cancer;
Screening

The role of tomosynthesis in breast cancer screening

Abstract Due to the limitations of screening mammography, especially in dense breasts, tomosynthesis has emerged as a new complementary technique. This tomographic technique is able to increase the detection of cancers not seen on conventional mammography and to reduce the false-positive results due to superimposed normal fibroglandular tissue. In this article, we review the role of tomosynthesis in screening by assessing 3 prospective European trials: OSLO, STORM and MALMÖ. Although the mammographic technique used in the MALMÖ trial differed from that used in the other 2 trials, sensitivity significantly increased in all 3 trials (32, 34 and 43%, respectively). Recall rates showed greater differences (+32%, -27%, +43%). Despite

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aelizaldep@unav.es (A. Elizalde Pérez).

the increase in reading time, tomosynthesis is a cost-effective technique with little impact on overdiagnosis. Therefore, this X-ray imaging modality could play an important role in breast cancer screening.

© 2016 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cribado mamográfico ha contribuido a reducir la mortalidad por cáncer de mama, especialmente en el grupo de mujeres de entre 50 y 65 años^{1,2}. Sin embargo, no faltan voces críticas que lo cuestionan^{3,4}, argumentando una baja reducción de la mortalidad, la no disminución de los cánceres localmente avanzados, el sobrediagnóstico/sobretreatmento, la presencia de falsos positivos y los cánceres radioinducidos.

Desde que el ensayo DMIST⁵ fue publicado, la mamografía digital (MD) se instauró como técnica de cribado por excelencia. La MD presenta, no obstante, 2 limitaciones inherentes: una baja sensibilidad en mamas densas y una especificidad limitada. La baja sensibilidad se debe 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.

De las limitaciones de la MD surge la necesidad de desarrollar nuevas técnicas de cribado complementarias^{6,7}; entre ellas, la tomosíntesis (TS)⁸, un estudio cuasitridimensional que presenta imágenes seccionales de la mama disminuyendo el efecto negativo de la superposición tisular⁹. Esta técnica posee el potencial para superar las 2 limitaciones inherentes a la MD.

Desde que en el año 2011 la FDA aprobara el primer equipo de TS¹⁰, múltiples estudios retrospectivos¹¹⁻¹³ y 3 ensayos prospectivos aleatorizados europeos a gran escala han presentado sus resultados.

El objetivo de nuestro trabajo es revisar el papel de la TS en el cribado mamario valorando su contribución a la mejora de la sensibilidad y la especificidad a través de los ensayos clínicos poblacionales prospectivos publicados hasta la fecha.

Principales estudios de tomosíntesis en el cribado mamario

Tres grandes estudios prospectivos europeos han valorado el papel de la TS en el contexto del cribado: OSLO, STORM y MALMÖ.

Estudio OSLO^{14,15} –The Oslo Tomosynthesis Screening Trial: OTST–

Forma parte del programa de cribado de cáncer de mama noruego que invita a participar bienalmente a las mujeres de entre 50 y 69 años a las que realiza un cribado mamográfico en 2 proyecciones (craneocaudal [CC] y oblicuomediolateral

[OML]). Incluye una doble lectura independiente empleando una escala de 5 puntos según la probabilidad de cáncer (1 = normal/benigno, 2-5 = positivo). Los casos considerados positivos son discutidos (arbitrio) antes de determinar si la paciente es rellamada o continúa en seguimiento.

El estudio OSLO se inició en noviembre de 2010 y finalizó en diciembre de 2012, incluyendo una ronda de cribado (de 2 años de duración). Ha realizado un seguimiento de 2 años hasta el 18/12/2014 (tabla 1).

La unidad mamográfica empleada fue: Selenia Dimensions (Hologic, Bedford, MA, EE. UU.), que integra una TS de ángulo estrecho (15°).

El estudio incluyó un total de 34.742 mujeres (exploradas con MD). De ellas, 25.547 fueron estudiadas además con TS (MD + TS). Las pacientes con implantes mamarios fueron excluidas.

Participaron 8 radiólogos (con experiencia de entre 2-31 años en cribado) que realizaron doble lectura independiente para cada uno de los 2 brazos principales: MD vs. MD + TS. Los lectores fueron independientes para cada brazo del estudio.

Incluyó 4 brazos de lectura: brazo A (MD CC + OML), brazo B (MD CC + OML + CAD), brazo C (MD CC + OML y TS CC + OML) y brazo D (mamografía 2D sintetizada CC + OML y TS CC + OML). Si las mamografías previas estaban disponibles fueron revisadas (fig. 1).

Se valoraron: tasa de detección de cáncer, falsos positivos prearbitrio, valor predictivo positivo para mujeres rellamadas postarbitrio y tipo de cánceres detectados mediante MD aislada y combinada con TS.

El estudio interno del primer año de ensayo¹⁴ sobre 12.621 mujeres arrojó los siguientes resultados: la tasa de detección (que incluyó cánceres in situ e infiltrantes) fue de 6,1/1.000 estudios en la MD y de 8,0/1.000 para MD + TS, suponiendo un incremento del 31% (27% ajustado por lector) (tablas 2 y 3).

La tasa de falsos positivos prearbitrio descendió un 13% (15% ajustado por lector) al comparar la MD aislada con la combinación MD + TS (61,1/1.000 del estudio MD frente al 53,1/1.000 del MD + TS).

El valor predictivo positivo postarbitrio para pacientes rellamadas con cáncer verificado posteriormente fue similar para ambas (29,1% para MD y 28,5% para el estudio MD + TS).

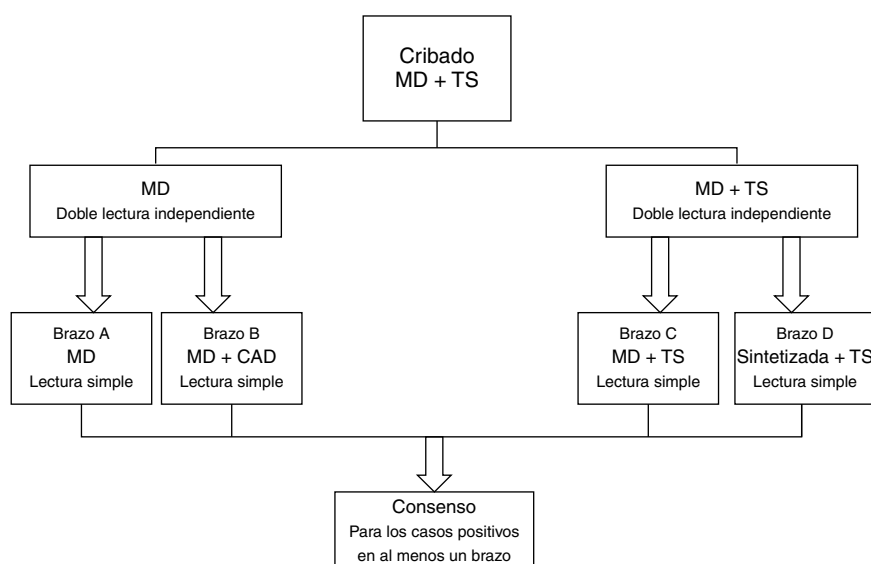
Se detectaron 25 cánceres infiltrantes adicionales con la técnica combinada (MD + TS), un 40% de incremento ajustado por lector.

Concluyeron que el empleo combinado MD + TS incrementó significativamente la tasa de detección de cáncer en el cribado y permitió detectar más cánceres infiltrantes. No se objetivó una mayor detección de carcinomas in situ. Simultáneamente se observó una reducción de la tasa de falsos positivos.

Tabla 1 Diseño global de los 3 ensayos clínicos comparados

Diseño	Duración	Población	Edad, años	Proyecciones	Lectura
OSLO					
Prospectivo	11/2010-12/2012	25.547	50-69	2D: CC + OML 3D: CC + OML	Doble, independiente
STORM					
Prospectivo	8/2011-6/2012	7.292	50-69	2D: CC + OML 3D: CC + OML	Doble, secuencial
MALMÖ					
Prospectivo	1/2010-12/2012	15.000	40-74	2D: CC + OML 3D: OML	Doble, independiente

CC: proyección craneocaudal; OML: proyección oblicua mediolateral 45°.

**Figura 1** Diseño del estudio OSLO.

Este mismo grupo de trabajo desarrolló durante el mismo periodo (primer año del ensayo OSLO) un análisis comparativo entre la doble lectura de MD y de TS con arbitrio¹⁵ con los siguientes resultados: la tasa de detección fue 7,1 (MD)

y 9,4 (MD + TS)/1.000 exámenes. La tasa de rellamadas de la MD fue 2,9 frente a 3,7% del estudio MD + TS. La tasa de falsos positivos prearbitrio fue de 10,3% para el estudio MD y de 8,5% para el MD + TS. El valor predictivo positivo fue 24,7% para la MD y 25,5% para MD + TS. La doble lectura empleando MD + TS detectó 27 cánceres adicionales infiltrantes (sobre 29 cánceres adicionales).

Los resultados mostraron un incremento relativo de un 30% en la tasa de detección, por lo que la TS podría desarrollar un importante papel en el cribado mamográfico. Por otro lado, los resultados con doble lectura concuerdan con los de lectura única en la reducción de la tasa de falsos positivos, así como en el incremento de la tasa de rellamadas. La tasa de rellamadas postarbitrio fue superior para MD + TS que para MD, detectando, no obstante, 29 cánceres adicionales.

Tabla 2 Resultados de los 3 ensayos clínicos respecto de las tasas de detección

Tasa de detección de cáncer		Incremento tasa de detección
MD	MD + TS	
<i>OSLO</i>		
6,1/1.000	8/1.000	32%
<i>STORM</i>		
5,3/1.000	8,1/1.000	34%
MD	TS 1 proyección (OML)	
<i>MALMÖ</i>		
6,3/1.000	8,9/1.000	43%

MD: mamografía digital; OML: proyección oblicua mediolateral 45°; TS: tomosíntesis.

Estudio STORM¹⁶ –Screening with Tomosynthesis OR standard Mammography–

Estudio prospectivo desarrollado en Trento y Verona (Italia) entre agosto de 2011 y junio de 2012 sobre 7.292 mujeres asintomáticas con un rango de edad de 48-71 años, dentro del programa de cribado poblacional bienal (tabla 1).

Tabla 3 Resultados sobre tasas de rellamadas y valor predictivo positivo

Tasa de rellamadas MD	MD + TS	Cambio de rellamadas	VPP	Arbitrio
<i>OSLO</i> 2%	2,8%	+ 32%	+28%	Sí
<i>STORM</i> 4,4%	3,5%	−27%	+23%	Sí
MD	TS 1 proyección (OML)			
<i>MALMÖ</i> 2,6%	3,8%	+43%	+24%	Sí

MD: mamografía digital; OML: proyección oblicua mediolateral 45°. TS: tomosíntesis; VPP: valor predictivo positivo.

Se emplearon unidades de MD Selenia Dimensions (Hologic, Bedford, MA, EE. UU.) con TS de rango angular estrecho (15°) e incluyeron doble proyección (CC y OML) tanto en el estudio MD como en el de TS.

Participaron 8 radiólogos de mama con una experiencia media de 8 años en cribado.

Incluyó una doble lectura blindada, independiente y secuencial (MD y MD + TS). Cada lector (A y B) leyó independiente y secuencialmente la MD y la combinación MD + TS (fig. 2).

Fueron valorados: número de cánceres detectados, número de cánceres detectados/1.000 cribados, número y proporción de rellamadas falsas positivas e incremento en la detección de cáncer atribuible a la combinación MD + TS. Los cánceres de intervalo no fueron valorados.

Un total de 59 cánceres (52 infiltrantes) fueron detectados en 57 mujeres. El número de cánceres detectados tanto por la MD como por la combinación MD + TS fue 39. Veinte cánceres fueron objetivados únicamente por el empleo combinado MD + TS. Ningún cáncer fue únicamente detectado por la MD.

La tasa de detección de cáncer de mama para los estudios MD fue de 5,3/1.000 frente a 8,1/1.000 del estudio combinado MD + TS, de forma que integrar la TS en el cribado poblacional supuso un incremento de la tasa de detección de 2,7/1.000 mujeres cribadas (tablas 2 y 3).

Sus datos mostraron un incremento en la tasa de detección asociada a la adición de la TS tanto en mamas densas (ACR c y d: 2,5/1.000) como en no densas (ACR a y b: 2,8/1.000), significativo en el grupo de las mamas no densas.

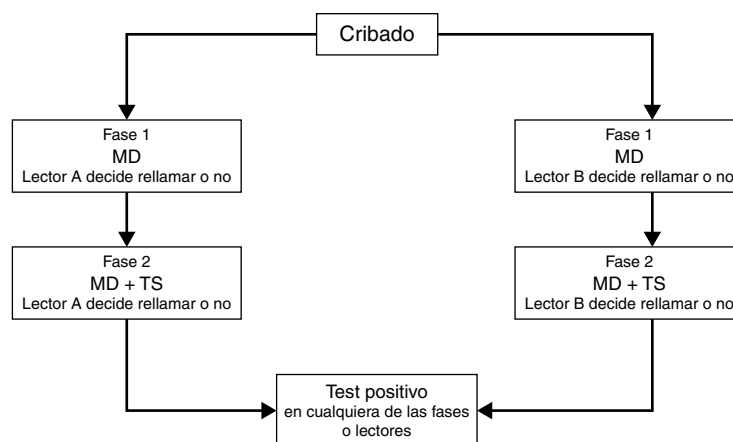
A diferencia de los otros ensayos presentados, la tasa de rellamadas disminuyó un 17,2% con la combinación MD + TS respecto a la MD (73 frente a 141 rellamadas).

Este estudio confirma que la MD + TS mejora la tasa de detección de cáncer de mama respecto al cribado mamográfico convencional y tiene el potencial de reducir las rellamadas falsas positivas.

Un trabajo reciente del grupo de Houssami et al.¹⁷, basándose en el ensayo STORM, valoró diferentes estrategias de lectura en el cribado: lectura única o doble, empleando MD o estudio combinado MD + TS, en términos de tasas de detección y rellamadas.

El empleo combinado MD + TS mejoró la tasa de detección tanto para lectura única como doble, con un incremento de 2,7/1.000 cribados, atribuible a la integración de la TS. La técnica combinada mostró un mayor peso en el incremento de la tasa de detección respecto al patrón de lectura (única o doble).

La doble lectura supuso un nuevo incremento de la tasa de detección (0,55/1.000) sobre la lectura única. Históricamente, muchos programas de cribado han adoptado la doble lectura dado que mejora las tasas de detección, con un

**Figura 2** Diseño del estudio STORM.

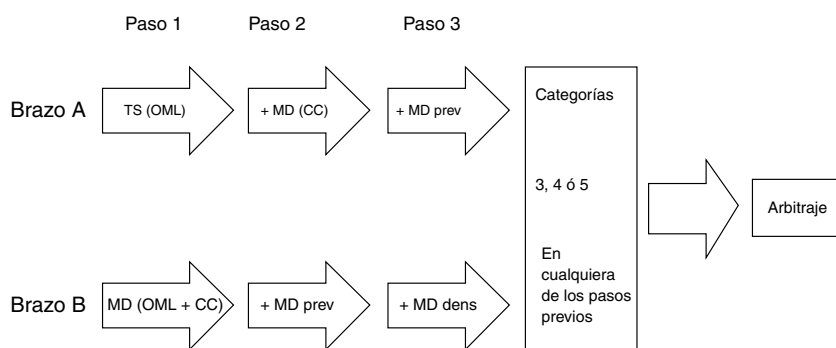


Figura 3 Diseño del estudio MALMÖ.

incremento estimado del 5-15%. Este estudio también confirma el efecto de la doble lectura sobre el incremento de la tasa de detección, de alrededor del 6,7%.

La mayoría de los cribados poblacionales emplean la MD con doble lectura, si bien algunos siguen utilizando la lectura única. Según Houssami et al., estas son estrategias de cribado menos sensibles y con mayor tasa de rellamadas que la técnica combinada.

Invitan, por tanto, a repensar las estrategias de cribado: el empleo de la técnica combinada MD + TS de única lectura podría detectar más cánceres con una menor tasa de rellamadas respecto a la modalidad de MD con doble lectura.

Estudio MALMÖ¹⁸ –The Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial: MBTST–

Estudio prospectivo sueco realizado entre enero de 2010 y diciembre de 2012 que incluyó un año de seguimiento. Un total de 15.000 mujeres de entre 40 y 74 años fueron incluidas en este estudio. El intervalo de cribado para las mujeres de 40-55 años fue de 18 meses; de 24 meses para las mayores de 55 (tabla 1).

Emplearon la unidad de MD Mammomat Inspiration (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania), que incluye una TS de rango angular ancho (50°).

Participaron 6 radiólogos con experiencia en radiología mamaria de entre 8 y 41 años.

El objetivo fue valorar la exactitud diagnóstica de una proyección de TS (OML) frente a 2 proyecciones de MD (CC + OML) y de la combinación de una proyección de TS (OML) y una proyección de MD (CC) frente a 2 proyecciones de MD (CC + OML), en el contexto del cribado.

Establecieron 2 brazos de lectura independiente. El brazo de MD incluyó: lectura de la MD (CC + OML), comparación con mamografías previas (CC + OML) y valoración de la densidad mamaria clasificándola en 4 categorías. El brazo de la TS incluyó lectura del estudio de TS (OML), lectura de la MD en proyección CC y valoración de mamografías previas (CC + OML). Un resultado positivo (igual o superior a 3 en una escala de 5 puntos) en cualquiera de los escalones referidos condujo a arbitrio del caso en cuestión (fig. 3).

En el análisis de la primera mitad del estudio poblacional (sobre 7.500 mujeres cribadas), de los 68 cánceres detectados 47 lo fueron con MD y 67 con TS (46 fueron detectados por ambas técnicas y 21 únicamente mediante TS). Se

registraron, además, un carcinoma únicamente detectado mediante MD (CDIS de 8 mm) y 4 cánceres de intervalo.

En el brazo de MD la tasa de detección fue de 6,3/1.000. En el de TS, de 8,9/1.000. La TS mostró, por tanto, un incremento significativo de la tasa de detección (2,6/1.000: 43%; $p < 0,005$) respecto de la MD (tabla 2).

No obstante, la TS incrementó la tasa de rellamadas: 1,2/1.000 mujeres cribadas, un 43%.

Tanto la MD como la TS detectaron un mayor número de cánceres de grado 2-3 (68% en el caso de la MD y 61% en el de la TS). Se observó, asimismo, un mayor número de cánceres sin afectación ganglionar axilar tanto en los detectados mediante MD como en los de TS (68 y 75%, respectivamente).

Respecto a la densidad mamaria, ambas técnicas (MD y TS) mostraron mayor tasa de detección en patrones densos (ACR c y d): 66% la MD y 64% la TS.

Estos autores defienden la superioridad de la TS empleada aisladamente frente a la MD respecto a tasas de detección, a costa, no obstante, de incrementar la tasa de rellamadas. Según estos resultados, una sola proyección de TS podría ser una modalidad de cribado adecuada.

Discusión

Los 3 ensayos clínicos europeos prospectivos descritos, desarrollados con equipos de TS diferentes y variaciones respecto al ángulo de barrido, el número de proyecciones y el empleo o no de la imagen sintetizada, han demostrado un incremento en la tasa de detección de cánceres infiltrantes.

Pese a que la adición de la TS a la MD en el cribado mamario muestra claros beneficios, varias cuestiones han de ser consideradas previamente a su implantación en el cribado: el incremento de los tiempos de lectura, de la dosis de radiación y de los costes asociados, las modificaciones en la práctica diagnóstica y el potencial sobrediagnóstico.

Entre los posibles inconvenientes de la TS se encuentra el tiempo de interpretación del estudio. Mientras una exploración mamográfica rutinaria incluye 4 imágenes (2 proyecciones por mama), el estudio de TS de una única mama de 5 cm de espesor supone la valoración de 50 cortes tomográficos de 1 mm de grosor. Así, un estudio de TS de ambas mamas en proyecciones CC y OML puede alcanzar fácilmente las 200 imágenes. Varios trabajos han valorado el tiempo de interpretación de la TS. Bernardi et al.¹⁹ estimaron un 133% de incremento en el tiempo de lectura con la técnica combinada respecto a la MD aislada (77 frente a

33 s). Skaane et al.¹⁴ refirieron en su investigación que el tiempo medio de interpretación del estudio combinado era el doble que el de la MD aislada (91 frente a 45 s). Aunque la TS supone un incremento en el tiempo de interpretación, está también asociada a una reducción de la tasa de rellamadas y a un incremento de la tasa de detección. El efecto «curva de aprendizaje», las mejoras en los protocolos de ejecución, el «slabbing» (sumación de cortes tomográficos) o el empleo de CAD específicos puedan quizás mejorar los tiempos de lectura de los estudios de TS.

La TS adicional a la MD (con doble proyección de ambas) supone doblar la dosis de radiación administrada (la dosis total se encuentra, no obstante, siempre por debajo de los límites admitidos). La imagen sintetizada (imagen 2D reconstruida a partir de la adquisición de la TS) parece erigirse como una alternativa aceptable²⁰. Permite eliminar la adquisición de la mamografía 2D convencional en el cribado con TS, reduciendo así la dosis de radiación empleada y el tiempo de adquisición del estudio.

El coste/efectividad debe ser considerado en cualquier programa de cribado poblacional. El uso de la TS (que emplea archivos muy pesados) implica la necesidad de sistemas específicos de manejo y almacenamiento de imágenes que encarecen su introducción en el ámbito del cribado. Aunque la incorporación de la TS suponga una inversión económica importante, según Lee et al.²¹ el cribado con TS es probablemente coste-efectivo en las mamas densas. Se requieren más estudios que valoren estos aspectos.

Otro potencial inconveniente del empleo de la TS en el cribado es el sobrediagnóstico: la detección de cánceres sin capacidad letal. Los cánceres adicionales detectados por TS en los grandes cribados poblacionales (OSLO¹⁵ y MALMÖ¹⁸) correspondieron mayoritariamente a cánceres invasivos grados 2-3, en el 40 y 48%, respectivamente. Se deduce, por tanto, que la introducción de la TS en el cribado mamario no lleva aparejado un sobrediagnóstico evidente.

En ninguno de los 3 ensayos prospectivos se ha evaluado la posible disminución de los cánceres de intervalo asociada a la TS, hecho que sería de gran importancia para ratificar la utilidad de la misma. Sin embargo, McDonald et al.²² han demostrado en un estudio retrospectivo la disminución significativa de cánceres de intervalo con TS (0,7 a 0,5/1.000 mujeres cribadas). Se requieren nuevos estudios que valoren los cánceres de intervalo tras la introducción de la TS en el ámbito del cribado.

En conclusión, la TS permitiría mejorar la sensibilidad en la detección del cáncer de mama abordando 2 de los argumentos esgrimidos contra el cribado mamográfico: los hallazgos falsos positivos y el sobrediagnóstico²³. A la vista de los últimos avances tecnológicos, la TS asociada a la imagen sintetizada parece perfilarse como la alternativa a la MD en el ámbito del cribado. La TS, en palabras del Dr. Skaane²⁴, inicia una nueva era en el cribado mamográfico.

Autoría

Las autoras declaran que han leído y aprobado el manuscrito y que los requisitos para la autoría se han cumplido.

Arlette Elizalde ha contribuido en la concepción, el diseño y la redacción del manuscrito.

Natalia Rodríguez-Spiteri ha contribuido en la redacción y la supervisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Paap E, Holland R, den Heeten GJ, van Schoor G, Botterweck AA, Verbeek AL, et al. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus unscreened women: A case-referent study. *Cancer Causes Control*. 2010;21:1569–73.
2. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *Lancet*. 2012;380:1778–86.
3. Gøtzsche PC. Time to stop mammography screening? *CMAJ*. 2011;183:1957–8.
4. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Zahl PH, Mæhlen J. Why mammography screening has not lived up to expectations from the randomised trials. *Cancer Causes Control*. 2012;23:15–21.
5. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al., DMIST Investigators Group. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: Exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology*. 2008;246:376–83.
6. Houssami N, Ciatto S. The evolving role of new imaging methods in breast screening. *Prev Med*. 2011;53:123–6.
7. Drukteinis JS, Mooney BP, Flowers CI, Gatenby RA. Beyond mammography: New frontiers in breast cancer screening. *Am J Med*. 2013;126:472–9.
8. Gilbert FJ, Tucker L, Young KC. Digital breast tomosynthesis (DBT): A review of the evidence for use as a screening tool. *Clin Radiol*. 2016;71:141–50.
9. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast*. 2013;22:101–8.
10. U. S. Food and Drug Administration. Medical devices. Senia Dimensions 3D System - P080003. [consultado 3 May 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalandClearances/Recently-approvedDevices/ucm246400.htm>
11. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology*. 2013;269:694–700.
12. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*. 2014;311:2499–507.
13. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, et al. Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOMMY Trial). *Radiology*. 2015;277:697–706.
14. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013;267:47–56.
15. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol*. 2013;23:2061–71.
16. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with

- tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): A prospective comparison study. *Lancet Oncol.* 2013;14:583–9.
17. Houssami N, Macaskill P, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading-Evidence to guide future screening strategies. *Eur J Cancer.* 2014;50:1799–807.
 18. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: Results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol.* 2016;26:184–90.
 19. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Anesi V, Burlon S, Cauli E, et al. Application of breast tomosynthesis in screening: Incremental effect on mammography acquisition and reading time. *Br J Radiol.* 2012;85:1174–8.
 20. 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.* 2014;271:655–63.
 21. Lee CI, Cevik M, Alagoz O, Sprague BL, Tosteson AN, Miglioretti DL, et al. Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology.* 2015;274:772–80.
 22. McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: Outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol.* 2016;2:737–43.
 23. Pisano ED, Yaffe MJ. Breast cancer screening: Should tomosynthesis replace digital mammography? *JAMA.* 2014;311:488–9.
 24. Skaane P. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis. *Breast Cancer.* En prensa 2016. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 27138386.