

¿ESTAMOS AUMENTANDO EL SOBREDIAGNÓSTICO CON LA TOMOSÍNTESIS?

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Paloma Quevedo Moreno, Manuela Parras Jurado, Cristina Miró Guillén, Cristina Márquez González, Olga Martín Ruíz

Objetivos

Introducción

El sobrediagnóstico es un sesgo del propio cribado y un efecto no deseado de la prevención secundaria y de la mejora de la sensibilidad de las técnicas diagnósticas. A priori es difícil de discriminar qué diagnósticos son los clínicamente relevantes y en cuáles se podría evitar el tratamiento.

El reto de la inclusión de la tomosíntesis (TS) como técnica usual en los programas de cribado, es además del significativo aumento de la tasa de detección, porque incide claramente en dos de los efectos adversos que clásicamente se achacan a los programas de cribado: los falsos positivos con todas sus consecuencias y el sobrediagnóstico en lesiones que podrían no comprometer el futuro de las pacientes (**Fig. 1**).

El **objetivo** de este trabajo es evaluar el posible sobrediagnóstico con la introducción de la tomosíntesis (TS) y la tomobiopsia (TB) en nuestra Unidad de Mama, y realizar una correlación radiopatológica de los cánceres detectados mediante tomosíntesis.

Imágenes en esta sección:

El sobrediagnóstico ocurre cuando los cánceres detectados por exámenes o no crecen o crecen con tal lentitud que nunca causarían problemas médicos

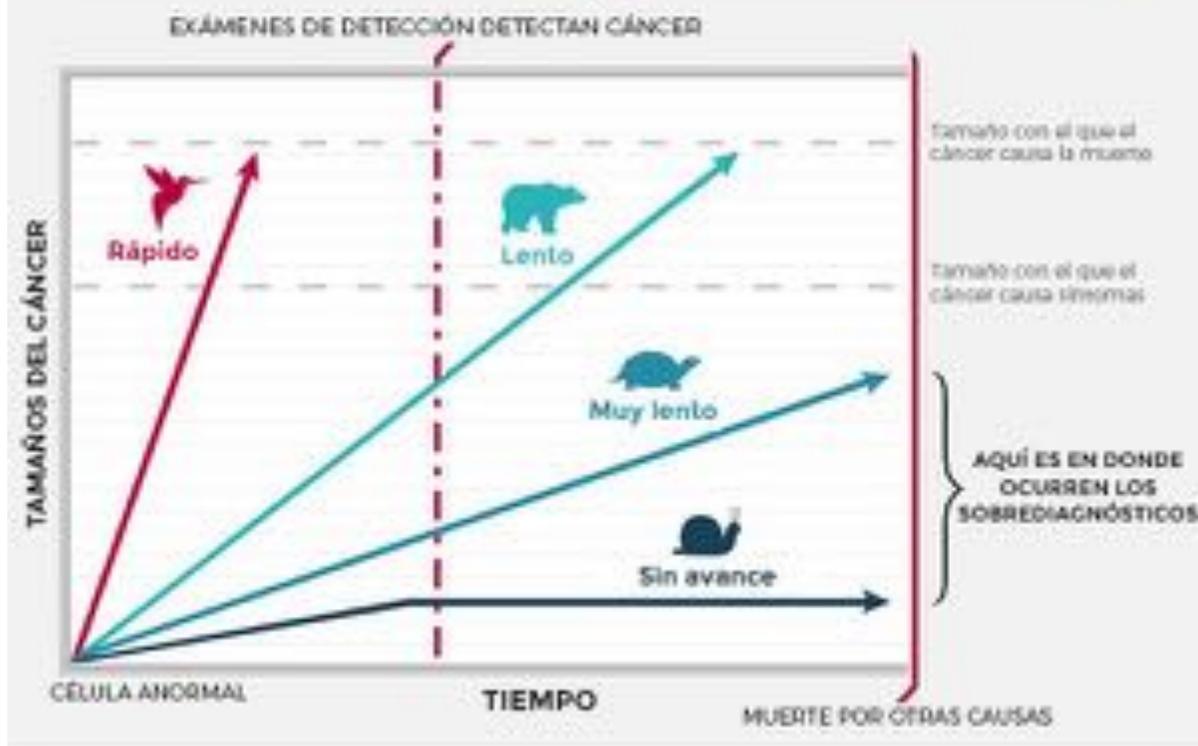


Fig. 1: Fuente División de Prevención del Cáncer del NCI. Adaptado de un dibujo de H. Gilbert Welch de la Dartmouth Medical School

Material y métodos

Nuestro trabajo es un estudio epidemiológico observacional analítico retrospectivo de las pacientes evaluadas en nuestra unidad desde la incorporación de la tomosíntesis y la tomobiopsia vertical.

Diseño del estudio

Desde marzo de 2013 hasta septiembre de 2015 (en octubre de 2015 se ha implantado la imagen sintetizada), se realizó a **17.101** mujeres asintomáticas (de ellas 1.314 pacientes nuevas y el resto pacientes en seguimiento) un estudio completo de imagen para el cribado de cáncer de mama que incluye MD convencional, TS y ecografía de mama, de manera

consecutiva. Este estudio secuencial en imagen de la mama de cada paciente se realizó por el mismo radiólogo, los 4 lectores tenían una experiencia en mama de más de 15 años.

Pacientes incluidas

- Mujeres asintomáticas mayores de 40 años que acuden para la realización de un estudio de cribado por métodos de imagen, remitidas por su ginecólogo con una periodicidad anual.
- Mujeres con antecedentes de riesgo de padecer cáncer de mama que comienzan el estudio de cribado antes de los 40 años. El riesgo lo determina su ginecólogo desde la anamnesis realizada a las pacientes, teniendo en cuenta los antecedentes personales y familiares de la misma.
- No se han excluido pacientes a las que se les hubiera realizado algún tipo de tratamiento en las mamas, tanto quirúrgico por patología benigna como por patología maligna, por lo que se incluyeron mujeres que habían sufrido cirugía conservadora y mujeres a las que se había realizado mastectomía previamente.
- No se han excluido pacientes portadoras de implantes mamarios ni pacientes con cirugía reductora mamaria o mamopexia.

Todas ellas tenían una lesión sospechosa detectada con alguna de las 3 técnicas de imagen evaluadas en este trabajo, clasificada según el atlas BI-RADS® del ACR como categoría BI-RADS® 4A, 4B, 4C o 5.

Flujo de pacientes

En el flujo asistencial de las pacientes incluidas en el estudio participaron los Servicios de Ginecología del Grupo Hospital Madrid, pero también pacientes que acudieron remitidas por médicos (generalmente ginecólogos) que pasan consulta fuera del Grupo Hospital Madrid (**Fig. 2**).

Las pacientes que acuden a nuestra Unidad de Radiología de Mama están fuera del cribado poblacional establecido por la Comunidad Autónoma de Madrid que sigue los criterios establecidos por las Guías europeas para el cribado del cáncer de mama. Ellas deciden junto con sus médicos, realizar su estudio de cribado siguiendo las Guías norteamericanas que son por las que se rige el Grupo Hospital Madrid, establecido por la Unidad de Mama multidisciplinar que reúne a todas las especialidades implicadas: Ginecología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Medicina Nuclear, Radiodiagnóstico y Anatomía patológica. En el grupo Hospital Madrid se realiza mamografía y ecografía de mama de manera conjunta a todas las pacientes mayores de 40 años, sin límite de edad superior, con una periodicidad anual.

Metodología ecográfica

Se les realizó ecografía inmediatamente después del estudio mamográfico por el mismo radiólogo que previamente revisó la mamografía. La ecografía se clasificó con dos variables

diferentes, como ecografía de cribado si no se habían encontrado hallazgos sospechosos en el estudio mamográfico con MD y/o TS, y como ecografía dirigida en caso de haber encontrado un hallazgo sospechoso en el estudio mamográfico.

Metodología biopsia

Se biopsiaron todos los hallazgos con categorías BI-RADS® 4 y 5 mediante biopsia percutánea guiada por métodos de imagen percutánea con BAG o BAV, realizada por las dos radiólogas dedicadas a la radiología intervencionista de la mama en nuestro hospital. La biopsia se realizó con ecografía (Fig. 3), si la lesión se podía ver en la ecografía dirigida, y con tomobiopsia (Fig. 4) (Fig. 5) si no podía demostrarse con ecografía.

Datos recogidos

Se han recogido datos sobre la edad de las pacientes, su grado de riesgo de padecer cáncer de mama, el tipo de mama según su densidad mamaria tal y como se categoriza en el atlas BI-RADS® del Colegio Americano de Radiología (ACR), tamaño de la lesión, tipo de lesión tanto en mamografía/tomosíntesis, como en ecografía, categoría BI-RADS® de la lesión, resultado histológico tras Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) o Biopsia Asistida por Vacío (BAV).

En caso de resultado de malignidad, tras la cirugía se ha recogido el tamaño, grado histológico del tumor según la clasificación de Nottingham, fenotipo tumoral y estado ganglionar axilar.

También se ha recogido información sobre si la lesión se ha detectado mediante MD, TS y/o ecografía de cribado, si estas pruebas se han realizado por primera vez o en seguimiento en cada caso.

Método estadístico

Los datos recogidos de las historias clínicas han sido tabulados en una base de datos principal con el programa Excell, centrada en los pacientes como unidad de análisis. Para el análisis estadístico, se volcó la base de datos de Excell al paquete estadístico SPSS versión 21.0. Todos los análisis estadísticos se realizaron con este software.

En el análisis de las tablas de contingencia para variables cualitativas y su posible asociación entre las mismas, se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson y en caso de muestras pequeñas se realizó la prueba exacta de Fisher. Los contrastes serán en todos los casos bilaterales, y la comparación binaria de los datos se ha realizado con el Test McNemar.

En todos los análisis se considera el nivel de significación estadística con una probabilidad mínima del 95% ($p < 0.05$).

Imágenes en esta sección:

FLUJO DE PACIENTES

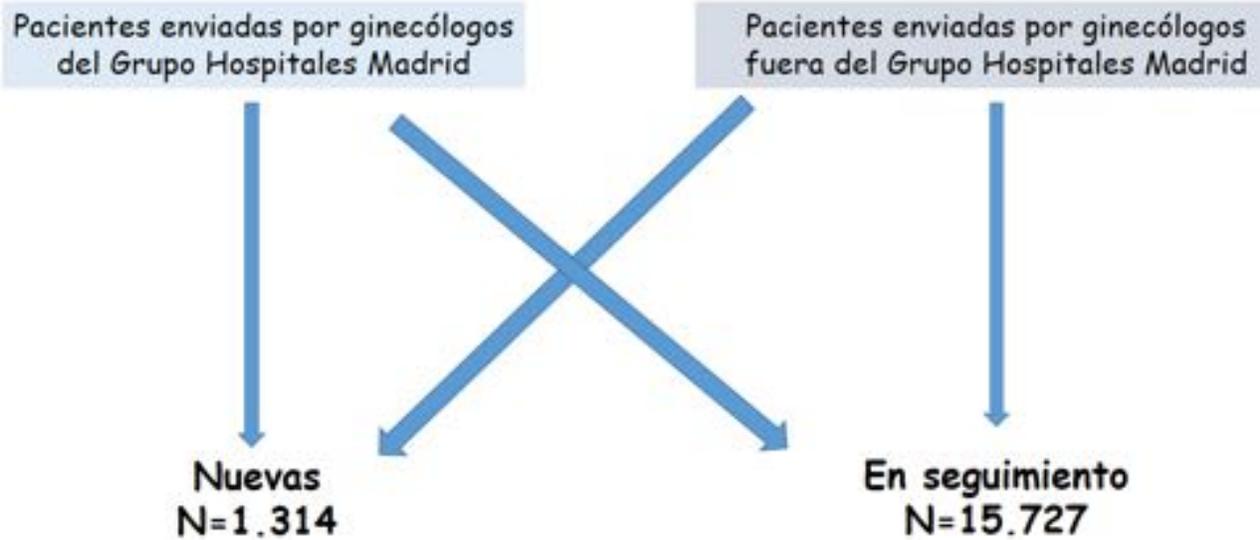


Fig. 2: Flujo de pacientes

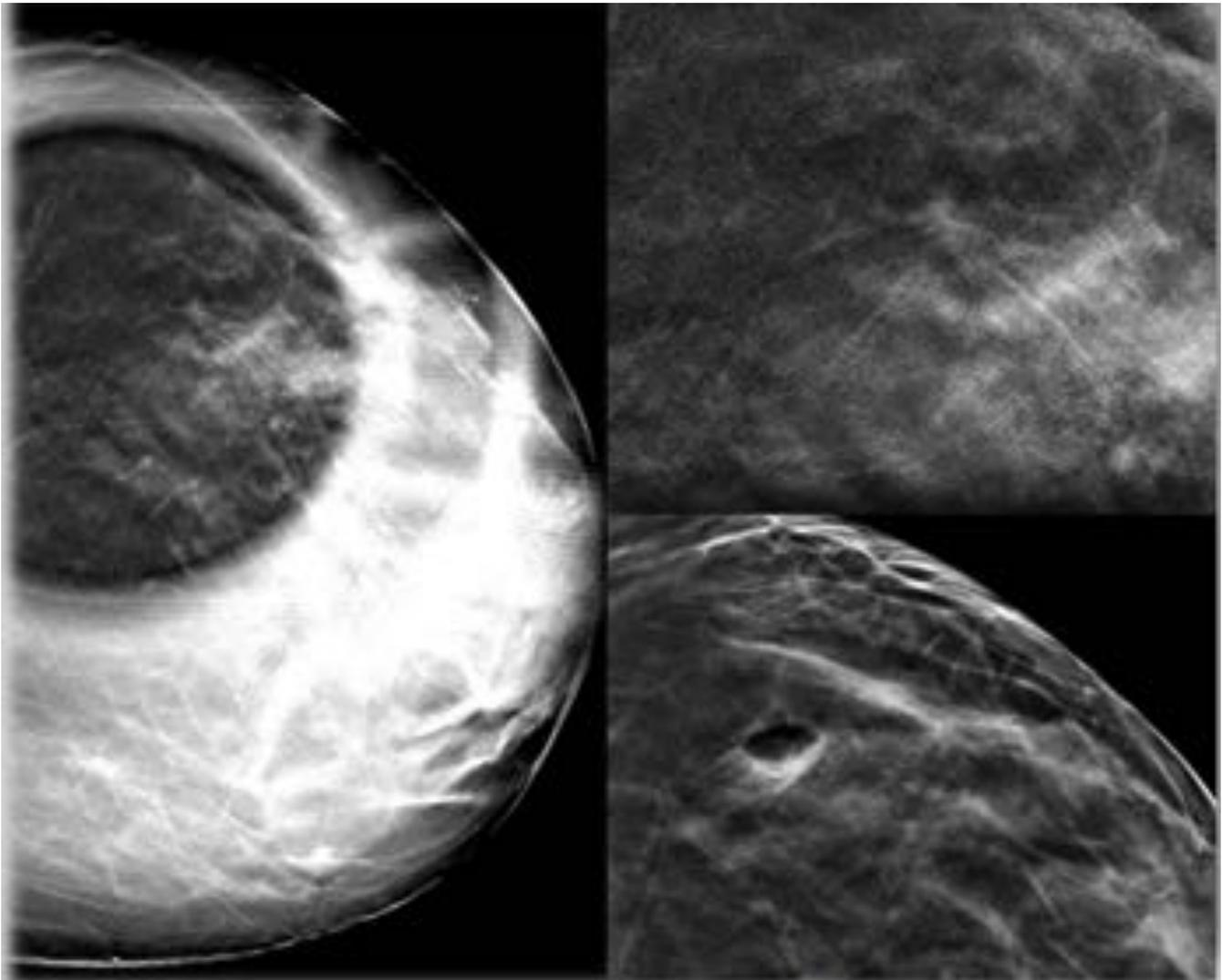


Fig. 3: Distorsión arquitectural de espículas largas en CIE de la MD, no visible en 2D, y si con tomosíntesis. La lesión se observó en ecografía dirigida por lo que la biopsia se realizó mediante BAG

guiada por ecografía con resultado A.P. de Carcinoma Lobulillar Infiltrante.



Fig. 4: Nódulo espículado en CSI de la MI sólo visible con tomosíntesis. La lesión no se objetivaba en ecografía dirigida por lo que la biopsia se realizó mediante Tomobiopsia con resultado A.P. de Carcinoma Ductal Infiltrante.



Pequeña distorsión arquitectural en CIE de la MI, no visible en 2D, y si con tomosíntesis. La lesión no se observó en ecografía dirigida por lo que la biopsia se realizó mediante TB con resultado A.P. de Carcinoma Infiltrante Tubular.

Fig. 5: Distorsión arquitectural pequeña en CIE de la MI, no visible en 2D, y si con tomosíntesis. Se realizó TB con resultado A.P. de Carcinoma Infiltrante Tubular.

Resultados

De las **17.101 mujeres** (de ellas 1.314 pacientes nuevas y el resto pacientes en seguimiento) a las que se realizó un estudio completo de imagen para el cribado de cáncer de mama, se detectaron 186

lesiones sospechosas, en 180 pacientes, de las cuales 68 fueron cánceres, en 66 pacientes (Fig. 6).

La **tasa de detección de cáncer** global en nuestro centro fue de 3,97 por 1000 estudios de cribado realizados con las tres técnicas efectuadas secuencialmente, con una ecografía de mama realizada tras acabar el estudio mamográfico con MD y posterior TS. La tasa gracias a la MD fue de 2,6 por 1000 estudios (45/17101) y la tasa gracias a MD+TS fue de 3,57 por 1000 estudios (61/17101), lo que supone un incremento del 37 % ($p<0,001$). Por otro lado, se observó un **incremento en la detección de carcinoma infiltrante desde el 1,9 por 1000 estudios (33/17101) con MD a 2,8 por 1000 estudios (48/17101) con MD+TS, lo que representa un incremento del 47% ($p<0,001$).**

Se muestran a continuación nuestros resultados más significativos y las diferencias entre las pacientes con lesiones biopsiadas, con resultado de cáncer, según edad, riesgo, categoría ACR de densidad mamaria y TS previa o no, si se detectaron con MD o gracias a MD+TS.

La lesión que con mayor frecuencia hemos observado únicamente gracias a la TS fue la distorsión arquitectural (71,9 %, $n=23$) pero, paradójicamente, se observa que la distorsión arquitectural tiene un VPP bajo de 0,34 (IC 95%: 0,14-0,56) en comparación con el grado de sospecha que conlleva dicha lesión. Esto puede ser debido a la alta detección de lesiones del tipo distorsión arquitectural gracias a la TS que no son cáncer. Se diagnosticaron 8 (34,7%) cánceres de las 23 distorsiones arquitecturales detectadas, frente a 15 (65,2%) lesiones con resultado AP de benignidad o de lesión histológica de alto riesgo. En relación a los **cánceres detectados el nódulo espiculado (50%) y la distorsión (50%) fueron los dos tipos de lesión mamográfica encontrada.**

Edad como variable cuantitativa de las pacientes con cáncer si se detectaron con MD o gracias a MD+TS:

Las 43 pacientes a las que se realizó una biopsia percutánea tenían una media de edad de $54,60 \pm 1,575$ años (IC del 95% de 51,43-57,78); y en cuanto a las 59 pacientes a las que detectaron 61 cánceres mediante MD+TS una media de $53,97 \pm 1,356$ años (IC del 95% de 51,25-56,68).

Diferencias en la edad como variable cualitativa de las pacientes con cáncer si se detectaron con MD o gracias a MD+TS. (Fig. 7).

En cuanto a las diferencias como variable cualitativa, se observa que la mayor diferencia que resulta significativa ($p=0,004$), entre ambas técnicas se da en las pacientes que se encuentran en el tramo de edad que va de los 40 a 49 años, en el que hubo 17 (37,8%) pacientes a las que se detectaron cánceres gracias a la MD y 26 (42,6%) gracias a la MD+TS.

Diferencias respecto al riesgo de padecer cáncer de mama, si los cánceres se detectaron con MD o gracias a MD+TS. (Fig.8)

En cuanto a las diferencias respecto a la existencia de riesgo personal o familiar de padecer un cáncer de mama, en relación a la detección de cáncer de mama gracias a la MD o la combinación de MD+TS, se observaron únicamente diferencias significativas ($p=0,001$), para las pacientes que no presentaban ningún riesgo conocido con 28 (65,1%) pacientes con cánceres detectados gracias a la MD frente a 41 (69,5%) pacientes con cánceres detectados gracias a la MD+TS.

Diferencias respecto a la densidad mamaria en mamografía, si los cánceres se detectaron con MD o gracias a MD+TS. (Fig.9)

Para la densidad mamaria según los criterios del ACR, las diferencias en la detección de cáncer según se hiciera con MD o con MD+TS, fueron significativas en los casos de pacientes con densidad mamaria intermedia ($p=0,031$) y densidad heterogéneamente densa ($p=0,016$). Con la mama de densidad intermedia se encontraban 26 (60,5%) pacientes con cánceres detectados con MD frente a 32 (54,2%) con MD+TS, y con la mama heterogéneamente densa fueron 10 (23,3%) pacientes con lesiones detectadas con MD frente a 17 (28,8%) gracias a la MD+TS.

Diferencias si se les había realizado TS previa o no a las pacientes con cáncer (Fig.10)

El no tener una TS previa influye de forma significativa en la detección aumentada de un cáncer gracias a la TS (prevalencia del cáncer para la técnica de la TS), sin embargo cuando ya existe una TS previa (incidencia del cáncer para la técnica de la TS), no se observan diferencias significativas entre la capacidad de detección de un cáncer con MD o con MD+TS.

Diferencias en cuanto a las características de los cánceres detectados si se detectaron con MD o gracias a MD+TS

Diferencias según el tamaño como variable cualitativa. (Fig.11)

Existen diferencias significativas ($p<0,001$) entre ser detectadas con MD o MD+TS para las lesiones sospechosas en cuanto al tamaño en mamografía para aquellas que tienen un tamaño menor o igual a 10 mm y para las que se encuentran entre los 11 y 20 mm.

Diferencias según la histología de la lesión. (Fig.12)

Llama la atención un incremento significativo ($p=0,001$) en las lesiones detectadas mediante MD+TS ($n = 79, 46,4\%$) y que fueron sometidas a biopsia percutánea, con resultado AP de "no cáncer", frente a las detectadas con MD ($n = 63, 58,3\%$), lo que implica un incremento no significativo en el VPP de la MD+TS frente a la MD sola fundamentalmente debido al incremento del número de lesiones detectadas como sospechosas y sometidas a biopsia percutánea con resultado de benignidad. Dentro de estas lesiones detectadas con resultado AP de "no cáncer", se observa un incremento significativo ($p=0,002$) en la detección de lesiones sospechosas cuyo resultado histológico tras biopsia percutánea fue LHAR.

Se mostró un incremento en la detección de carcinoma lobulillar infiltrante aunque no significativo ($p=0,06$) en los estudios de MD+TS, 9 (6,4%) frente a los 4 (3,7%) de los detectados con MD, lo que probablemente se debe a que éste es un tipo de cáncer de más difícil detección con mamografía y la TS contribuye a incrementar su detección. Sin embargo, sí se observó un incremento significativo en la detección de carcinoma infiltrante ($p=0,001$) con 48 (34,3%) cánceres infiltrantes detectados gracias a la MD + TS, frente a los 33 (30,6%) detectados gracias a la MD sola.

Diferencias respecto al resto de características del cáncer si se detectó con MD o gracias a MD+TS. (Fig. 13)

Respecto al **tamaño en mamografía** como variable cualitativa no se demuestran diferencias estadísticamente significativas salvo para el tramo de cánceres entre los 11 mm y 20 mm ($p=0,001$) con 13 (28,9%) cánceres en ese tramo entre los detectados con MD y 24 (39,3%) entre los detectados gracias a la MD + TS.

Se observaron diferencias significativas ($p<0,001$) entre los cánceres detectados con MD o los detectados gracias a la MD + TS en relación con el **grado** del cáncer infiltrante, con 26 (78,8%) carcinomas de grado 1 o 2 frente a 7 (21,2%) de grado 3 en los detectados gracias a la MD; y 39 (81,3%) cánceres de grado 1 o 2 frente a 9 (18,8%) de grado 3 en los detectados mediante MD + TS.

En cuanto al **fenotipo** de los cánceres, con ambas técnicas destacaron en proporción los tipos Luminal A ($p<0,001$). 27 (60%) cánceres fueron del tipo Luminal A entre los detectados con MD con una diferencia significativa ($p=0,001$) respecto a los 39 (63,9%) cánceres detectados gracias a la MD + TS.

Los cánceres detectados con ambas modalidades tuvieron **ganglios** negativos en una proporción significativamente mayor ($p<0,001$) que los cánceres con ganglios positivos; y en los detectados con MD hubo 43 (95,6%) cánceres con ganglios negativos con una diferencia significativa ($p<0,001$) frente a los cánceres detectados gracias a la MD + TS.

VALIDEZ DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

La sensibilidad para la detección de un cáncer de mama con MD es del 66 % con una especificidad del 99,6%. En cuanto a la MD+TS, la sensibilidad es del 89%, lo que representa un **incremento del 26 %** y una especificidad del 99,5% lo que representa una disminución del 0,1% (Fig. 14).

Imágenes en esta sección:

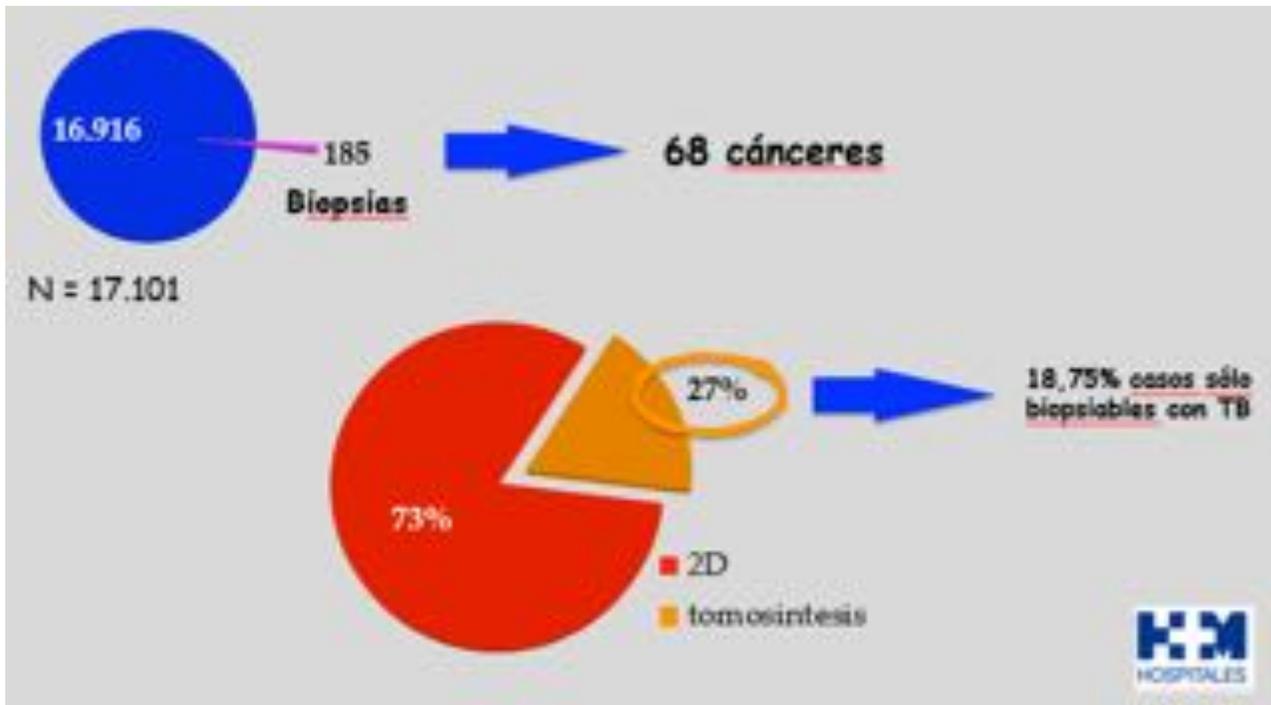


Fig. 6: Resultado del nº de cánceres respecto a las lesiones biopsiadas, y porcentaje de cánceres detectados gracias a la TS.

Pac. con Cáncer	MD		MD+TS		Sig.
	n	%	n	%	
Menor de 40 años	2	4,7	3	5,1	p=1
De 40 a 49 años	16	37,2	25	42,4	p=0,004
De 50 a 59 años	11	25,6	14	23,7	p=0,250
De 60 a 69 años	9	20,9	10	16,9	p=1
Más de 70 años	5	11,6	7	11,9	p=0,500
Total	43	100	59	100	

Fig. 7: Diferencias en la edad como variable cualitativa de las pacientes con cáncer si se detectaron con MD o gracias a MD+TS.

Pac. con Cáncer	MD		MD+TS		Sig.
	n	%	n	%	
No Riesgo	28	65,1	41	69,5	p=0,001
Riesgo Intermedio	12	27,9	14	23,7	p=0,5
Riesgo Alto	2	4,7	2	3,4	p=1
Desconocido	1	2,3	2	3,4	p=1
Total	43	100	59	100	

Fig. 8: Diferencias respecto al riesgo de padecer cáncer de mama, si los cánceres se detectaron con MD o gracias a MD+TS.

Pac. con Cáncer	MD		MD+TS		Sig.
	n	%	n	%	
Grasa	3	7,0	5	8,5	p=0,5
Intermedia	26	60,5	32	54,2	p=0,031
Densa Heterogénea	10	23,3	17	28,8	p=0,016
Muy Densa	4	9,3	5	8,5	p=1
Total	43	100	59	100	

Fig. 9: Diferencias respecto a la densidad mamaria en mamografía, si los cánceres se detectaron con MD o gracias a MD+TS.

Pac. con Cáncer	MD		MD+TS		Sig.
	n	%	n	%	
No TS Previa	31	72,1	43	72,9	p=0,001
TS Previa	12	27,9	16	27,1	p=0,125
Total	43	100	59	100	

Fig. 10: Diferencias si se les había realizado TS previa o no a las pacientes con cáncer.

Lesiones Biopsiadas	MD		MD+TS		Sig.
	n	%	n	%	
≤ 10	59	54,6	68	48,6	p=0,004
11 a 20	34	31,5	53	37,9	p=0,001
> 20	15	13,9	19	13,6	p=0,125
Total	108	100	140	100	
	p=0,001		p=0,001		

Fig. 11: Diferencias según el tamaño como variable cualitativa.

Histología		MD		MD+TS		Sig.
		n	%	n	%	
No Cáncer	Benigno	52	48,1	58	41,4	p=0,031
	Lesión de Riesgo	11	10,2	21	15,0	p=0,002
	Total	63	58,3	79	46,4	p=0,001
Cáncer In Situ	CDIS	12	11,1	13	9,3	p=1,000
Cáncer Infiltrante	CoI/ CoI+CoIS	29	26,9	39	27,8	p=0,002
	CI	4	3,7	9	6,4	p=0,063
	Total	33	30,6	48	34,3	p=0,001
Total		108	100	140	100	
		VPP 0,41		VPP 0,43		
IC 95%		(0,32-0,51)		(0,35-0,52)*		

Fig. 12: Diferencias según la histología de la lesión.

Característica		MD		MD+TS		Sig.
		n	%	n	%	
Tamaño en MM	< 20 mm	24	53,3	28	48,9	p=0,128
	21 a 29 mm	13	28,9	24	39,3	p<0,001
	> 30 mm	8	17,8	9	14,8	p<0,001
	Total	45	100	61	100	
Grado G1/G2	Bajo/ Medio	10	42,8	14	48,3	p=0,128
	Alto	12	56,8	28	51,7	p=0,8
	Total	22	100	29	100	
Grado de Difusión	Grado 1	11	33,3	18	37,5	p=0,006
	Grado 2	18	48,8	21	41,8	p=0,031
	Grado 1 y 2	26	78,8	29	61,3	p<0,001
	Grado 3	7	21,2	9	18,8	p<0,8
	Total	32	100	48	100	
Forma	Laminal A	27	60,0	29	61,9	p=0,001
	Laminal B	4	8,9	7	11,8	p=0,090
	Harón	8	17,8	9	14,8	p<0,000
	Bond-Like	9	20,3	6	9,8	p<0,000
	Total	48	100	47	100	
Biología	Negativa	43	95,6	57	93,8	p<0,001
	Positiva	1	2,2	2	3,3	p<0,000
	Desconocida	1	2,2	2	3,3	p<0,000
	Total	45	100	61	100	

Fig. 13: Diferencias respecto al resto de características del cáncer si se detectó con MD o gracias a MD+TS.

	Pacientes (n=17101)		Sig.	Lesiones (n=185)		Sig.
	MD	MD+TS		MD	MD+TS	
Sensibilidad %	66	89	p=0,001	66	89	p=0,001
Especificidad %	99,6	99,5	p=1	46	32	p=0,033
VPP	0,41	0,43	p=0,073	0,41	0,43	p=0,073
VPN	0,99	0,99	p=1	0,70	0,84	p=0,078

Fig. 14: Validez de las pruebas diagnósticas.

Conclusiones

Discusión

Nuestro estudio es retrospectivo y presenta **sesgos** al tratarse de un cribado oportunista fundamentalmente incidente con la mayoría de las pacientes en seguimiento, y con una media de edad inferior a los cribados poblacionales, no obstante, **nuestros resultados son coincidentes con los publicados hasta ahora en la bibliografía** en lo que respecta a incremento en la tasa de detección de cáncer infiltrante.

Observamos un incremento significativo en la detección de carcinoma infiltrante del 47%. No hubo aumento en la detección de "carcinoma in situ" sólo gracias a la TS, lo que sugiere que probablemente existirá escaso sobrediagnóstico debido a la MD+TS.

Los cánceres infiltrantes detectados con TS fueron de menor tamaño, de bajo grado y la mayoría sin afectación ganglionar. Es poco probable que la TS esté aumentando el sobrediagnóstico respecto al cribado realizado sin TS, ya que el aumento en la detección del cáncer es a expensas de carcinomas infiltrantes, eso sí de mejor pronóstico, y en nuestra población, en mujeres por debajo de 50 años, con densidad mamaria intermedia a densa heterogénea. Sólo con estudios amplios a largo plazo podremos distinguir si la TS está contribuyendo al incremento del sobrediagnóstico.

Bibliografía / Referencias

1. Ciatto S., Houssami N., Bernardi D., Caumo F., Pellegrini M., y cols. **Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study.** Lancet Oncol 2013; 14 (7): 583-89.
2. Skaane P., Bandos A.I., Gullien R., Eben E.B., Ekseth U., Haakenaasen U., y cols **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.
3. Skaane P., Bandos A.I., Gullien R., Eben E.B., Ekseth U., Haakenaasen U., y cols **Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program.** Radiology 2013; 267: 47-56.
4. Bernardi D., Caumo F., Mascaskill P., y cols. **Effect of integrating 3d-mammography (digital breast tomosynthesis) with 2D-mammography on radiologist's true-positive and false positive detection in a population breast screening trial.** Eur J Cancer 2014, 50 (7): 1232-1238.
5. Gilbert F., Tucker L., Gillian M., Willsher P. y cols. **The Tommy Trial: a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme-a multicenter retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis an digital mammography with**

mammography alone. Health Technology Assessment (NHS) 2015; 19 (4).

6. Friedewald S.M., Rafferty E.A., Rose S.L., Durand M.A., Plecha D.M., Breenberg J.S., y cols. **Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography.** JAMA. 2014; 311:2499-507.

7. Haas B.M., Kalra V., Geisel J., Raghu M., Durand M., Philpotts L.E. **Comparison of Tomosynthesis Plus Digital Mammography and Digital Mammography Alone for Breast Cancer Screening.** Radiology 2013; 269 (3): 694-700.

8. Schrading S., Distelmaier M., Dirrichs T., Detering S., Brolund L., Strobel K., Kuhl C.K **Digital Breast Tomosynthesis-guided vacuum-assisted Breast Biopsy: Initial Experiences and Comparison with Prone Stereotactic.** Radiology 2015, 274 (3): 654-662

9. Rose S.L., Tidwell A.L., Brynoch L.J., Kuschwaha A.C., Nordmann A.S., Sexton R. Jr **Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study.** AJR 2013; 200 (6): 1401-1408.