



Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada para o rastreamento do câncer de mama em mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea

Dossiê ANS

Revisão Sistemática

Agosto de 2022

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TOMOSSÍNTESE DIGITAL MAMÁRIA COM MAMOGRAFIA 2D SINTETIZADA PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DE 40 A 69 ANOS COM MAMA PARCIALMENTE GORDUROSA E MAMA DENSA HETEROGÊNEA

Elaborado por MapeSolutions em suporte à apresentação Tomossíntese Digital Mamária
conforme solicitação da Siemens.

AGOSTO DE 2022

Gargano, Ludmila

Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada para o rastreamento do câncer de mama em mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea / Ludmila Peres Gargano, Fernando Zanghelini, Ariane Araújo – São Paulo, 2022

N. de folhas: 54

Parecer Técnico-Científico – MapeSolutions.

1. Rastreamento do câncer de mama. 2. Tomossíntese digital mamária. 3. Mamografia digital. I.

Zanghelini, Fernando.

II. Araújo, Ariane. III. MapeSolutions. IV. Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada para rastreamento do câncer de mama

MAPEsolutions – Dossiê de Valor
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

Preparado por:

Ludmila Gargano, MSc

ludmila.gargano@mapesolutions.com

Ariane Araujo

Ariane.araujo@mapesolutions.com

Fernando Zanghelini, PhD

Fernando.zanghelini@mapesolutions.com

Gabriel Ogata, MSc

gabriel.ogata@mapesolutions.com

Marcelo Eidi Nita, MD, PhD

marcelo.nita@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A faixa de densidade da mama, de seios gordurosos (extrema esquerda) a seios extremamente densos (extrema direita)	18
Figura 2. Esquema da aquisição de imagens na TDM a partir de imagens obtidas em arco e utilizadas na construção de imagens 3D da mama.	19
Figura 3. Fluxograma da revisão sistemática	27
Figura 4. Resultado da taxa de detecção do câncer.....	36
Figura 5. Resultado da taxa de detecção de câncer invasivo.....	37
Figura 6. Resultados para o desfecho da taxa de reconvocação	38
Figura 7. Resultados para o Valor Preditivo Positivo para Reconvocações	38
Figura 8. Resultado para o desfecho de taxa de biópsias realizadas	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Recomendações de rastreamento do câncer de mama em diferentes países.....	14
Quadro 2. Recomendações sobre o rastreamento com mamografia.....	15
Quadro 3. Proporção de resultados categorias BI-RADS® nas mamografias de rastreamento..	16
Quadro 4. Acrônimo PIROS	24
Quadro 5. Caracterização dos estudos incluídos	28
Quadro 6. Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão Diagnóstica – QUADAS - 2	35
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência	41
Quadro 8. Estudos em andamento identificados no Clinical Trials.gov	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
BI-RADS	Breast Image Reporting and Data System
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
TDM	Tomossíntese Digital Mamária (3D)
MD	Mamografia Digital 2D
ECR	Ensaio clínico randomizado
HR	Hazard ratio
HT	Hormonioterapia
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IC95%	Intervalo de confiança 95%
MA	Meta-análise
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RR	Risco Relativo
RS	Revisão sistemática
s2D	Mamografia 2D sintetizada
VPP	Valor Preditivo Positivo
VDG	Volpara Density Grade

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
RESUMO EXECUTIVO	11
1. DESCRIÇÃO CLÍNICA	13
1.1. O câncer de mama	13
1.2. Diretrizes para o Rastreamento do Câncer de Mama	13
1.2.1. O Sistema de Classificação BI-RADS	15
1.2.2. Densidade volumétrica mamária	17
1.3. Tecnologia avaliada	18
1.3.1. A Tomossíntese Digital Mamária e a mamografia 2D sintetizada	18
1.4. Tecnologias comparadoras	20
1.5. Diagnóstico	21
1.6. Tratamento	21
1.7. Recomendações de Diretrizes Internacionais	21
1.7.1. European Commission Initiative on Breast Cancer	21
1.7.2. Canadian Association of Radiologists/Canadian Society of Breast Imaging	21
1.7.3. Italian College of Breast Radiologist, Italian Society of Medical Radiology e Italian Group for Mammography Screening	22
2. DOMÍNIO CLÍNICO	23
2.1. Objetivo	23
2.2. Pergunta de pesquisa	23
2.3. Critérios de elegibilidade	24
2.4. Fontes de informação e estratégias de busca	24
2.5. Seleção dos estudos	25
2.6. Extração e análise dos dados	25
2.7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	26
2.8. Avaliação da qualidade da evidência	26
2.9. Estudos incluídos	26
2.9.1. Descrição dos estudos incluídos	27
2.9.2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	34
2.9.3. Síntese dos resultados por desfechos avaliados	36
2.9.4. Avaliação da qualidade da evidência	40
2.10. Estudos em andamento	43
2.11. Conclusão das evidências	45
REFERÊNCIAS	46

APRESENTAÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, e representa um grande problema em saúde pública em todo o mundo. Entretanto, o câncer de mama é considerado um tumor de bom prognóstico, especialmente quando identificado em estágios iniciais e tratado precocemente. A mamografia digital (MD) tem sido o teste mais amplamente difundida no rastreamento do câncer de mama, entretanto apresenta certas limitações. A principal delas está relacionada às altas taxas de reconvocações e biópsias desnecessárias.

A tomossíntese digital mamária (TDM) trouxe grandes melhorias para a MD, e tem sido utilizada em programas de rastreamento populacional em vários países, como Itália, Noruega e Estados Unidos, aumentando a detecção de câncer e reduzindo as taxas de reconvocação. A mamografia sintetizada (s2D) é construída a partir dos resultados da TDM, e serve como complemento na avaliação desta modalidade. A s2D foi desenvolvida para agregar os benefícios das imagens bidimensionais às vantagens da TDM, sem a necessidade de realizar o exame de mamografia de forma adicional, reduzindo consideravelmente a exposição à radiação.

Este documento foi preparado pela MAPESolutions através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente. A MAPESolutions somente assegura a acurácia de qualquer parte desse parecer se utilizado unicamente no contexto do documento como um todo.

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta

Qual a validade analítica e a utilidade clínica do teste de Tomossíntese Digital Mamária combinada com a mamografia 2D sintetizada no rastreamento do câncer de mama em mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea?

População-alvo

Mulheres de 40 a 69 anos, com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea (categorias B e C de densidade mamária), no contexto do rastreamento do câncer de mama.

Tecnologia

Tomossíntese digital mamária 3D combinada à mamografia 2D sintetizada (TDM+s2D)

Comparador

Mamografia digital 2D (MD)

Delineamento de estudos elegíveis

Revisões sistemáticas com e sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

Processo de busca e análise de evidências científicas

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e Embase, com os principais descritores da tecnologia, comparador e da condição clínica em questão, no dia 09 de junho de 2022.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados

Foram incluídos onze estudos reportados em 18 publicações, sendo dois ECR e os demais, estudos observacionais comparativos prospectivos ou retrospectivos. De maneira geral, os estudos observacionais foram desenvolvidos no contexto de programas nacionais ou regionais de rastreamento, com grande base populacional.

A meta-análise dos estudos incluídos demonstrou resultados significativamente superiores para a TDM+s2D quando comparada à MD sozinha, representando cerca de 35% de melhora na detecção do câncer e 48% na detecção do câncer invasivo. A TDM+s2D também demonstrou superioridade em relação a taxa de reconvocação, com uma redução de aproximadamente de 20%, quando comparada à MD sozinha, representando um RR de 0,81 com significância estatística (IC95% 0,67 a 0,98). Os desfechos de detecção do câncer de intervalo, taxa de realização de biópsia e da dose glandular média não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre as duas tecnologias.

Análise de custo-efetividade

Foi construído um modelo híbrido de árvore de decisão e estados transicionais de Markov a fim de avaliar os impactos da TDM+s2D no rastreamento e detecção precoce do câncer de mama na sobrevida destas pacientes. A análise demonstrou que, a cada 10.000 exames de rastreamento, 49 biópsias e 69 reconvocações são evitadas ao se utilizar a TDM+s2D comparado à MD. Além disso, a TDM+s2D apresenta menor taxa de câncer de intervalo (0,13% para TDM e 0,19% para DM), ao passo que é capaz de detectar mais pacientes no

estágio inicial do câncer de mama (TNM 1 – 0,74% para TDM e 0,45% para DM). A TDM também apresenta resultados superiores com relação ao número de falsos negativos e verdadeiros positivos, demonstrando que, a cada 10.000 rastreamentos, 79 falsos positivos são evitados, e 80 verdadeiros positivos são identificados a mais, quando comparado à MD. Além disso, a incorporação do teste TDM+s2D é a alternativa dominante quando comparada à MD, resultando em incremento de 0,01 anos de vida e uma redução de R\$ 2.513,21 por paciente, num cenário considerando o custo da TDM pela CBHPM e uma redução de R\$ 3.338,83 por paciente num segundo cenário considerando o valor médio praticado na saúde suplementar (D-TISS).

Análise do impacto orçamentário

Na AIO, foi considerada a população na faixa etária de 40 a 60 anos, e com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea (categorias B e C de densidade mamária) e um cenário de market share conservador. No primeiro cenário, no qual foi considerado o preço da TDM de acordo com a CBHMP, a incorporação da tecnologia representou um IO acumulado em cinco anos de R\$ 661.129.078.

Entretanto, uma vez que este valor está distante dos valores praticados pelo mercado, estimou-se um segundo cenário no qual foram considerados os valores médios praticados na saúde suplementar, com base na D-TISS. Neste segundo cenário, a incorporação da TDM+s2D representou uma redução nos custos anuais de tratamento gerando impactos negativos, ou seja, uma economia para o sistema de saúde. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de - R\$ 184.245.577, ou seja, uma redução de custos. Esta economia é consequência direta da melhor capacidade da tomossíntese em detectar cânceres invasivos em estágio inicial, oferecendo tratamento em tempo oportuno e reduzindo a probabilidade de progressão para morte e para a doença metastática, a qual está associada a altos custos de tratamento e grande carga para pacientes e para o sistema de saúde.

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

1.1. O câncer de mama

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, e representa um grande problema em saúde pública em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Atualmente, figura entre as principais causas de morte prematura, ou seja, antes dos 70 anos de idade na maioria dos países e é o segundo câncer mais incidente em todo o mundo. Segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), são estimados 66.280 novos casos de câncer de mama, todos os anos, durante o triênio 2020-2022, o que corresponde a um risco de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres¹.

Dados brasileiros recentes sobre a sobrevida média em cinco anos após o diagnóstico, é de aproximadamente 80%². Apesar do grande impacto na saúde e qualidade de vida das pacientes, o câncer de mama é considerado um tumor de bom prognóstico, especialmente quando identificado em estágios iniciais e tratado precocemente, sendo que resultados melhores de sobrevida estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce. Assim, programas de rastreamento precoce de câncer de mama são adotados em todo o mundo e tem sido amplamente realizado utilizando a mamografia digital (MD). Por outro lado, diagnósticos realizados em estágios mais avançados não apresentam possibilidade de cura, em especial quando há presença de metástases².

Nesse cenário, a detecção precoce do câncer de mama é de fundamental importância para o controle da doença e elaboração e execução de estratégias de cuidado que reduzam a mortalidade e o impacto da doença na vida das pacientes e nos sistemas de saúde.

1.2. Diretrizes para o Rastreamento do Câncer de Mama

Medidas e programas de rastreamento são amplamente implementados em diversos sistemas de saúde visando, principalmente, a redução da mortalidade por meio do diagnóstico precoce de tumores pequenos e assintomáticos. Apesar das discussões acerca do sobrediagnóstico¹ relacionado ao rastreamento populacional de pacientes assintomáticas e/ou de baixo risco, evidências atuais têm demonstrado a efetividade destes programas de rastreamento na redução do risco de mortalidade por câncer de mama. Uma vez que a idade representa um fator de risco relevante, sendo que a incidência aumenta rapidamente até os 50

¹ Diagnóstico de casos sem necessidade de intervenção clínica ou tumores clinicamente insignificantes.
MAPEsolutions – Dossiê de Valor
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

anos. Na maior parte dos casos, utiliza-se a mamografia, mas as recomendações de realização ou estratégia de rastreamento variam entre os países (Quadro 1), e podem variar conforme o risco da paciente ou características da mama³.

Quadro 1. Recomendações de rastreamento do câncer de mama em diferentes países

País	Faixa etária	Estratégia de rastreamento
Reino Unido (<i>NHS Breast Screening Programme</i>)	50 – 70 anos	Convidadas ao rastreamento a cada 3 anos
	≥ 71 anos	Não são convidadas, mas podem realizar
Estados Unidos da América (EUA) (<i>United States Women aged Preventive Service Task Force</i>)	40 – 49 anos	Decisão individual é recomendada
	50 – 74 anos	Mamografia bienal
	≥ 75 anos	Nenhuma recomendação: evidências insuficientes para avaliar danos e benefícios nessa faixa etária
Canadá (<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i>)	40 – 49 anos	Não recomendado; decisão compartilhada, se desejado
	50 – 69 anos	Mamografia a cada 2-3 anos
	70 – 74 anos	Mamografia a cada 2-3 anos
Holanda (<i>National Breast Cancer Screening Programme</i>)	50 – 75 anos	Convidadas à mamografia a cada 2 anos
Austrália (<i>BreastScreen Australia</i>)	40 – 49 anos	Não convidadas, mas podem optar por realizar
	50 – 74 anos	Convidadas à mamografia a cada 2 anos
	≥ 74 anos	Não convidadas, mas podem optar por realizar
China (<i>National Health Commission of the People's Republic of China</i>)	20 – 39 anos	Autoexame mensal das mamas, exame clínico das mamas a cada 1–3 anos
	40 – 69 anos	Mamografia a cada 1-2 anos com ultrassom para mulheres com mamas densas; autoexame mensal das mamas e exame clínico anual das mamas.
	≥ 70 anos	Autoexame mensal das mamas, exame clínico anual das mamas

Fonte⁴

No Brasil, o controle do câncer de mama é uma das agendas prioritárias da Política Nacional de Saúde e prevê ações de diagnóstico precoce e rastreamento⁵. As recomendações e as condutas quanto ao rastreamento, diagnóstico precoce e risco de câncer de mama estão previstas nas diretrizes do INCA, do Ministério da Saúde (MS)².

De acordo com as atuais Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil, de 2019, o rastreamento mamográfico deve ser ofertado às mulheres idade de 50 a 69 anos, bienalmente, já que foi observado um balanço favorável entre riscos e benefícios do rastreamento para esta faixa etária⁶. Além disso, outras condutas envolvem a educação sobre sinais e sintomas suspeitos e orientações para encaminhamento para serviço especializado de

diagnóstico. O Quadro 2 a seguir apresenta as recomendações atuais das Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil⁵.

Quadro 2. Recomendações sobre o rastreamento com mamografia

Condição	Recomendação
> 50 anos	O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos (recomendação contrária forte: os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios)
De 50 a 59 anos	O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 50 e 59 anos (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes)
De 60 a 69 anos	O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 60 e 69 anos (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos)
De 70 a 74 anos	O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 70 e 74 anos (recomendação contrária fraca: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto)
75 anos ou mais	O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com 75 anos ou mais (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)
Periodicidade	O Ministério da Saúde recomenda que a periodicidade do rastreamento com mamografia, nas faixas etárias recomendadas, seja bienal (recomendação favorável forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores)

Fonte: Diretrizes para a Detecção Precoce do câncer de mama no Brasil (2015)⁵

Já para o Sistema Suplementar de Saúde, a Agência Nacional de Saúde (ANS) a cobertura obrigatória da mamografia para mulheres na faixa etária entre 40 e 69 anos, de acordo com a Diretriz de Utilização (DUT) nº52.

1.2.1. O Sistema de Classificação BI-RADS

Em 1993, o *American College of Radiology* (ACR) desenvolveu o *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS®), um sistema de classificação que padroniza os relatórios mamográficos, minimizando riscos de má interpretação dos laudos facilitando a avaliação comparativa. A classificação dos achados radiológicos BI-RADS® define condutas a partir do laudo mamográfico. De acordo com o e o Colégio Brasileiro de Radiologia, os resultados da classificação BI-RADS® são:

- Categoria 0 – Incompleta ou não conclusiva: necessidade de avaliação adicional (outras incidências mamográficas, manobras e ultrassonografia); recomenda-se realizar a ação necessária e classificar conforme categorias anteriores⁶;

- Categoria 1 – Negativo: sem achados mamográficos; segue a rotina do rastreamento⁶;
- Categoria 2 – Benigno: achados benignos; segue a rotina do rastreamento⁶;
- Categoria 3 – Provavelmente benigno: achados provavelmente benignos⁶; recomenda-se o controle radiológico por três anos (semestral no primeiro ano e anual nos segundo e terceiro anos), e uma vez confirmada a estabilidade da lesão, volta à rotina. Eventualmente realiza-se a biópsia⁶;
- Categoria 4 – Suspeito (baixa, média e alta suspeição): achados suspeitos de malignidade; recomenda-se biópsia e histopatológico⁶;
- Categoria 5 – Altamente suspeito: achados altamente suspeitos de malignidade; recomenda-se biópsia e histopatológico⁶;
- Categoria 6 – Diagnóstico de câncer comprovado histologicamente; deve-se seguir o tratamento conforme o caso⁶.

O resultado Categoria 0 BI-RADS® na mamografia de rastreamento significa que o exame detectou uma alteração que precisa ser estudada para definir o grau de suspeita, representando a necessidade de uma “avaliação adicional”, com reconvocação da paciente. Na reconvocação pode ser feito exames adicionais com a própria mamografia, utilizando incidências complementares e manobras, ou através de outros exames, como a ultrassonografia⁶.

De maneira geral, a maior parte das taxas de reconvocação referem-se aos resultados da categoria 0 BI-RADS®, mas cerca de 1% pode ser referente às categorias 4 e 5. Uma grande proporção de resultados Categoria 0 BI-RADS® podem indicar problemas relacionados à interpretação dos resultados e/ou problemas técnicos no processo de obtenção das imagens. Altas taxas de Categoria 0 BI-RADS® também podem indicar dano potencial à paciente, pela radiação ionizante utilizada em complemento mamográfico desnecessário. Neste sentido, problemas de qualidade das mamografias de rastreamento podem diminuir a efetividade do rastreamento⁶.

A seguir, no Quadro 3, são apresentados resultados de mamografia obtidos no Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), correspondentes aos exames realizados no Brasil de janeiro a dezembro de 2020, divulgados pelo INCA⁷.

Quadro 3. Proporção de resultados categorias BI-RADS® nas mamografias de rastreamento

Categoria	%	Total
Categoria 0	12,0	218.102
Categoria 1	33,4	605.429
Categoria 2	51,49	934.160
Categoria 3	2,1	38.650
Categoria 4	0,8	15.133
Categoria 5	0,2	2.740

Fonte: Datasus / SISCAN. Acesso em 29/11/2021.⁷

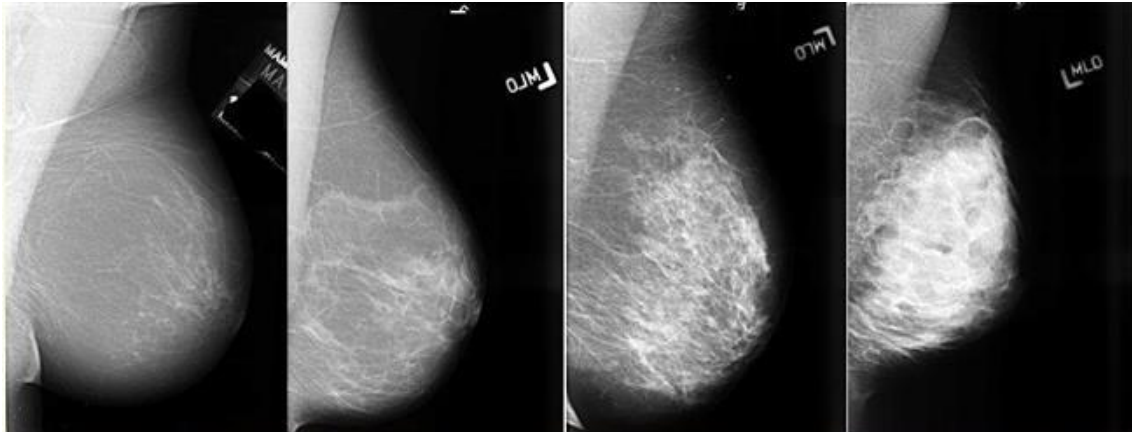
1.2.2. Densidade volumétrica mamária

As mamas são compostas por tecido fibroglandular e tecido adiposo, a composição e distribuição destes tecidos na mama podem levar a diferentes apresentações nas imagens geradas. Na mamografia, modalidade de imagem tradicional que definiu o conceito de densidade tecidual, a densidade mamária é quantificada como densidade percentual (DP), o percentual da área da mamografia ocupada por tecido “denso” não gorduroso em relação ao tecido gorduroso “não denso”. Os níveis de densidade mamária são descritos usando um sistema de relatório de laudos denominado *de Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS, do inglês)*⁸. Os níveis de densidade são frequentemente registrados no relatório de mamografia, e são classificados da seguinte forma:

- A) Padrão A: mama predominantemente gordurosa; tem a maior parte da sua composição de gordura (>75%)
- B) Padrão B: mama parcialmente gordurosa; tem boa parte da sua composição de gordura (25% – 50%)
- C) Padrão C: mama densa heterogênea; tem a maior parte da sua composição de tecido fibroglandular (51% – 75%)
- D) Padrão D: mama extremamente densa; tem a maior parte da sua composição de tecido fibroglandular (>75%)

A figura 1 a seguir apresenta uma visualização de mamas de diferentes densidades na mamografia.

Figura 1. A faixa de densidade da mama, de seios gordurosos (extrema esquerda) a seios extremamente densos (extrema direita)



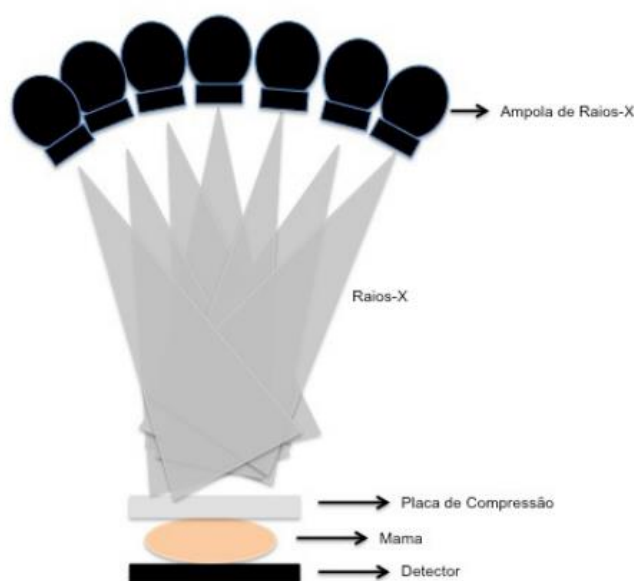
Fonte⁹

1.3. Tecnologia avaliada

1.3.1. A Tomossíntese Digital Mamária e a mamografia 2D sintetizada

A tomossíntese mamária digital (TDM), também conhecida como mamografia tridimensional (3D), é uma técnica mamográfica modificada que cria uma reconstrução volumétrica do tecido mamário a partir de uma série de exposições de raios X de baixa dose, que são adquiridas em arco, em vários ângulos diferentes (Figura 2). Na TDM, as imagens do tecido mamário são adquiridas através de múltiplas projeções, que são reconstruídas digitalmente para criar imagens tridimensionais. Dessa forma, é possível reduzir a sobreposição de imagens do tecido mamário, melhorando a definição das lesões e facilitando a leitura pelos radiologistas.^{10,11}

Figura 2. Esquema da aquisição de imagens na TDM a partir de imagens obtidas em arco e utilizadas na construção de imagens 3D da mama.



Fonte¹²

A TDM apresenta o potencial de melhorar a precisão do diagnóstico e a confiança do radiologista intérprete ao identificar lesões benignas e malignas. Como dito anteriormente, a principal limitação da MD está relacionada às altas taxas de reconvocações e biópsias desnecessárias. Entretanto, quando utilizada a avaliação pela TDM, as “pseudolesões” podem ser mais bem visualizadas, reduzindo significativamente o número de mulheres reconvocadas para novas avaliações. No contexto do rastreamento, diversos estudos demonstraram que a adição da TDM à mamografia convencional ou digital aumentou a sensibilidade e especificidade quando comparado à mamografia sozinha, trazendo benefícios tanto no aumento da detecção de câncer invasivo quanto na redução das reconvocações ^{13–15}.

Vale destacar o estudo de Ho e colaboradores (2022)¹⁶ que avaliou a probabilidade de receber pelo menos 1 resultado falso-positivo após 10 anos de triagem com tomossíntese digital de mama versus mamografia digital nos EUA. O estudo incluiu 903.495 mulheres e 2.969.055 exames de triagem interpretados por 699 radiologistas. Os resultados demonstraram que para rastreamento anual ou bienal, a probabilidade cumulativa de 10 anos de pelo menos 1 resultado falso-positivo foi significativamente menor com TDM *versus* MD para reconvocação (49,6% vs 56,3%, respectivamente) e recomendação de biópsia (11,2% vs 11,7%, respectivamente) ¹⁶.

A TDM tem sido utilizada em adição à MD, e as evidências disponíveis demonstram melhoria dos resultados detecção de câncer e redução das taxas de reconvocação, no entanto, há um aumento da dose de radiação total. Neste contexto, foi desenvolvida uma nova

tecnologia, a mamografia sintetizada (s2D), que cria imagens semelhantes às aquelas geradas pela MD a partir dos resultados da própria TDM. As imagens s2D simulam as imagens 2D convencionais e são projetadas para interpretação com TDM como complemento. Dessa forma, tem-se os benefícios da incorporação das imagens 2D aos resultados da tomossíntese 3D, sem a necessidade de exposição à radiação ‘dupla’ proveniente de uma MD¹⁷.

1.4. Tecnologias comparadoras

A técnica de imagem mais utilizada para rastreamento do câncer de mama é a mamografia bidimensional (2D), seja ela convencional ou digital. Estudos estimaram que a utilização da mamografia reduz a mortalidade a longo prazo em cerca de 30%. Entretanto, a MD apresenta diversas limitações, dentre elas a alta taxa de cânceres não detectados (cerca de 20 a 30%) e a dificuldade na leitura das imagens, o que leva a uma alta taxa de reconvocação das pacientes. Esta limitação está intrinsecamente relacionada à característica 2D da técnica, já que a sobreposição das estruturas normais da mama pode criar pseudolesões, resultando em resultados falso-positivos¹¹.

Estudos estimam que durante 10 anos de rastreamento mamográfico, cerca de 50% das mulheres serão reconvocadas e 7-9% receberão uma recomendação para biopsia, por falsos-positivos. Estes falsos-positivos, além de gerarem aumento dos custos e desperdício de recursos, as reconvocações desnecessárias podem gerar efeitos adversos nas pacientes, como aumento da ansiedade, aumento da exposição à radiação, e biopsias desnecessárias¹¹.

Outro aspecto limitante da MD que afeta sua precisão diagnóstica é o padrão de densidade das mamas. As mamas são compostas por tecido fibroglandular e tecido adiposo, e a composição e distribuição destes tecidos na mama podem levar a diferentes apresentações nas imagens geradas. Estudos apontam que a sensibilidade da MD pode variar de 98% em mamas predominantemente adiposas (baixa densidade) para apenas 40% em mamas densas. Esta sensibilidade reduzida da mamografia em mamas densas ocorre pois, por ser uma imagem bidimensional, a sobreposição de tecido fibroglandular pode ocultar massas ou outros achados de malignidade¹¹.

Neste sentido a TDM se apresenta como uma alternativa para superar as limitações da MD, uma vez que grandes estudos populacionais de rastreamento demonstraram que a TDM foi significativamente superior na detecção do câncer, em especial para pacientes com densidade fibroglandular dispersa e mamas heterogeneamente densas (categorias B e C). Apesar de

demonstrar também benefícios para a população geral, a TDM apresenta grande potencial para os subgrupos de densidade mamária 2 e 3¹⁸⁻²⁰.

1.5. Diagnóstico

A partir da suspeita do câncer, o procedimento padrão para confirmação diagnóstica é a análise histopatológica da lesão suspeita. A retirada por punção de material para investigação histopatológica pode ser realizada por punção aspirativa por agulha fina, punção por agulha grossa e mamotomia. Segundo dados do INCA (2009), para cada mil mamografias de rastreamento realizadas na faixa etária de 50 a 69 anos são necessárias 15 punções por agulha grossa e sete biópsias^{2,21}.

1.6. Tratamento

O tratamento do câncer de mama é orientado a partir da determinação do estadiamento do tumor, idade, quadro clínico, laudo histopatológico, fatores de risco e classificação de risco. As principais opções terapêuticas são: remoção cirúrgica do tumor primário, radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico, como quimioterapia e hormonioterapia².

1.7. Recomendações de Diretrizes Internacionais

1.7.1. European Commission Initiative on Breast Cancer

A Comissão Europeia, através do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDG) da *European Commission Initiative on Breast Cancer*, para mulheres assintomáticas de 50 a 69 anos com risco médio de câncer de mama no contexto de um programa de triagem organizado, recomenda²²:

- sugere-se o uso de TDM ou MD no contexto de um programa de triagem organizado;
- sugere-se não usar a TDM associada à MD no contexto de um programa de rastreamento organizado.

1.7.2. Canadian Association of Radiologists/Canadian Society of Breast Imaging

A associação canadense forneceu uma declaração de posição sobre a utilização da TDM no rastreamento do câncer de mama, recomendando a técnica para reduzir as taxas de reconvocação desnecessárias, aumentar as taxas de detecção de câncer, reduzir as taxas de

câncer de intervalo e aumentar o valor preditivo positivo (VPP) para lesões reconvocadas. Assim, recomenda-se a troca ou atualização das unidades de MD para uma unidade TDM quando for a hora de substituir as unidades de mamografia em fim de vida útil²³.

Na declaração, a associação destaca que há fortes evidências de que a s2D pode ser utilizada para substituir imagens em 2D geradas pela mamografia convencional ou digital, e que a s2D é comparável à MD para detecção de microcalcificação, entretanto, as visualizações de ampliação real são necessárias para caracterização de microcalcificação²³.

1.7.3. Italian College of Breast Radiologist, Italian Society of Medical Radiology e Italian Group for Mammography Screening

As sociedades disponibilizaram um documento de posicionamento que resume as evidências sobre TDM e fornece recomendações para seu uso. No cenário de triagem, o TDM em conjunto com a MD aumentou a taxa de detecção em 0,5–2,7% e diminuiu os falsos positivos em 0,8–3,6% em comparação com o MD sozinho em estudos experimentais observacionais e de teste duplo. A redução na taxa de reconvocação poderia ser menos proeminente naqueles programas de triagem que já apresentam baixas taxas de reconvocação com MD. O aumento da exposição à radiação associado aos protocolos TDM+MD foi resolvido pela introdução de s2D reconstruídas a partir de conjuntos de dados TDM. Assim, sempre que possível, o TDM+s2D deve ser preferido ao TDM+MD²⁴.

No entanto, o documento destaca que os estudos em andamento que estão avaliando a redução na taxa de câncer de intervalo, e taxa de câncer avançado, são fundamentais para guiar a introdução da TDM como uma ferramenta de triagem de rotina para mulheres de risco médio. Já para mulheres de alto risco, caso a mamografia seja realizada como adjuvante à ressonância magnética (RM), ou no caso de contraindicações à RM, os protocolos de TDM+s2D são sugeridos, já que existem evidências favoráveis ao uso de TDM em mulheres com sintomas/sinais clínicos e mulheres assintomáticas com achados detectados na triagem convocados para investigação²⁴.

2. DOMÍNIO CLÍNICO

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde ²⁵⁻²⁷, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

2.1. Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a validade analítica, segurança e a utilidade clínica do TDM associado à mamografia s2D para o rastreamento do câncer de mama em mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea, comparado à MD.

2.2. Pergunta de pesquisa

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que a revisão sistemática foi norteada pelas seguintes perguntas de pesquisa:

Qual a validade analítica e a utilidade clínica do teste de TDM associada à s2D no rastreamento do câncer em mulheres de 40 a 69 anos, comparado à mamografia digital convencional?

A pergunta de pesquisa foi construída no formato acrônimo PIROS, para busca e seleção de evidência, conforme segue no quadro a seguir:

Quadro 4. Acrônimo PIROS

PIROS		
P	Paciente	Mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea, referidas ao rastreamento do câncer de mama
I	Teste índice	Tomossíntese digital 3D (TDM) com mamografia 2D digital sintetizada (s2D)
R	Padrão de referência	Mamografia digital 2D (MD)
O	Desfecho	Validade analítica: precisão, acurácia, sensibilidade, especificidade, segurança Utilidade clínica: taxa de detecção do câncer (TDC), taxa de reconvocação, taxa de biópsia, taxa de câncer de intervalo (TCI), mortalidade
S	Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS) com e sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

2.3. Critérios de elegibilidade

Foram considerados revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais comparativos, prospectivos ou retrospectivos. Assim, foram incluídos estudos publicados na íntegra, que avaliaram estudos de acurácia diagnóstica ou a utilidade clínica da TDM no contexto do rastreamento de rotina do câncer de mama em pacientes assintomáticas, e que compararam a TDM associada à s2D *versus* a MD sozinha. Também foram incluídos ECRs que avaliaram os mesmos critérios descritos anteriormente e que não foram incluídos nas RS elegíveis.

Foram excluídos estudos que avaliaram pacientes no contexto diagnóstico, pacientes reconvocadas por lesão na mama ou pacientes de alto risco previamente identificado, estudos publicados em caracteres não-romanos, estudos não disponíveis na íntegra, resumos ou pôsteres de congressos, e outros tipos de publicações, como comentários, cartas ao editor, editoriais, relatórios técnicos e protocolos de estudos.

2.4. Fontes de informação e estratégias de busca

A presente revisão sistemática segue as recomendações preconizadas pela *Colaboração Cochrane e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*²⁸, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

A partir dos acrônimos PIROS foram propostas estratégias de buscas para Medline, via PubMed, Embase e para Cochrane Library. Os descritores utilizados referem-se à tecnologia tomossíntese digital e a mamografia sintetizada, ao comparador, mamografia digital, e à condição clínica, o câncer de mama. Esses termos foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR sempre que necessário (Apêndice I traz as estratégias de buscas completas). A busca foi realizada em 09 de junho de 2022. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Adicionalmente foram buscados estudos em andamentos registrados no site clinicaltrials.gov, a fim de avaliar se os estudos em andamento podem modificar o cenário atual.

2.5. Seleção dos estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, um revisor realizou uma primeira etapa de triagem, utilizando a ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review*²⁹, que se refere à leitura de títulos e resumos dos registros reunidos para identificar aqueles potencialmente elegíveis para as pesquisas. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa. Em uma segunda fase, um revisor revisou os artigos e realizou a fase de leitura na íntegra do texto, verificando a concordância com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (Apêndice II apresenta a lista dos estudos excluídos).

Para ilustrar o processo seleção e inclusão de estudos, um fluxograma (Figura 3) foi elaborado para sintetizar as evidências e está apresentado juntamente aos resultados.

2.6. Extração e análise dos dados

Os dados foram extraídos por um revisor em planilha no Microsoft Office Excel®. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos quando julgado necessário. Foram extraídas características dos estudos e os números absolutos de pacientes e dos desfechos mensurados, e os resultados foram meta-analisados pelo software Comprehensive Meta Analysis®.

2.7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos de acurácia diagnóstica foram avaliados pela ferramenta QUADAS-2. O QUADAS-2 compreende os domínios de seleção de pacientes, teste de índice, padrão de referência e fluxo e tempo, cada qual é avaliado em termos de risco de viés. Adicionalmente, os domínios de seleção de pacientes, teste de índice e padrão de referência também são avaliados em termos de preocupações quanto à aplicabilidade.³⁰

2.8. Avaliação da qualidade da evidência

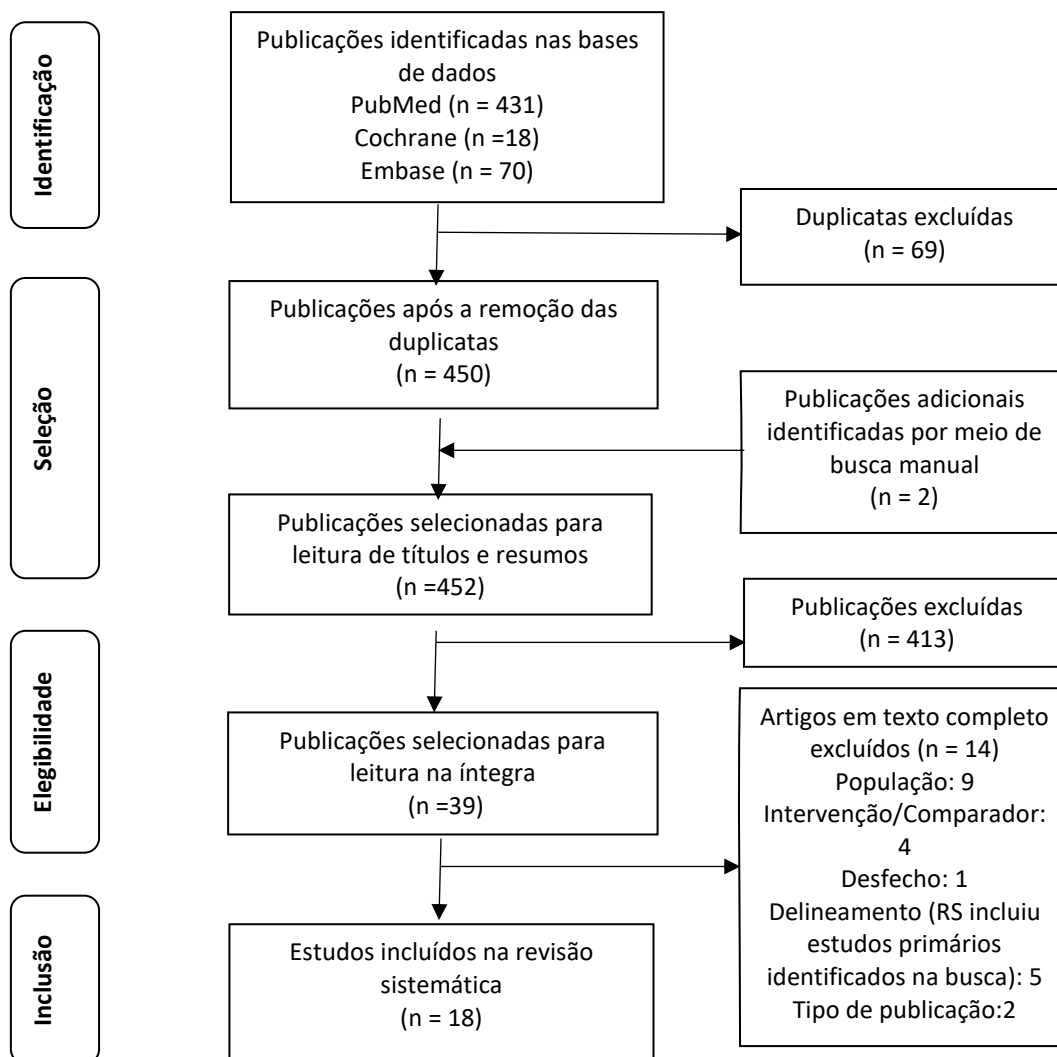
Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)²⁷. A qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

2.9. Estudos incluídos

A busca sistemática identificou 519 estudos, dos quais 69 eram duplicatas, restando 450 estudos para leitura de títulos e resumos (triagem). A leitura na íntegra foi realizada em 37 estudos (elegibilidade) e dois estudos foram identificados pela busca manual. Ao todo, foram considerados elegíveis 23 estudos, incluindo cinco RS. Ao avaliar o conteúdo destas revisões sistemáticas, constatou-se que os estudos individuais incluídos haviam sido identificados na busca e selecionados como elegíveis para inclusão neste parecer. Dessa forma, para evitar a duplicação de relatos, optou-se por excluir as RS e descrever apenas o resultado dos estudos primários, que foram meta-analisados para incluir estudos publicados posteriormente à data das RS. Dessa forma, foram incluídos 18 estudos individuais, entre ECRs e estudos observacionais.

Os principais motivos de exclusão dos registros durante a fase de leitura na íntegra foram: (1) por população inadequada – incluíram pacientes sintomáticas ou reconvocadas por alguma lesão suspeita, ou seja, estudos fora do contexto de rastreamento de rotina e; (2) por intervenção/comparador inadequados – estudos avaliaram a TDM sem a s2D ou compararam a TDM+s2D com a MD+TDM (Apêndice II).

Figura 3. Fluxograma da revisão sistemática



2.9.1. Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídos onze estudos reportados em 18 publicações. Quatro estudos incluídos se referiam aos resultados de dois ECRs, e foram realizados na Noruega³¹⁻³³ e Alemanha³⁴. Os demais estudos eram estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos, em sua grande maioria desenvolvidos no contexto de programas nacionais ou regionais de rastreamento, com grande base populacional. Os estudos apresentaram diferenças no delineamento no que diz respeito à realização dos testes. Em três estudos as pacientes recrutadas foram separadas em dois grupos e realizaram apenas uma das duas intervenções (TDM+s2D ou MD), enquanto em oito estudos as pacientes recrutadas realizaram ambas as intervenções para comparação. O Quadro 5 a seguir descreve as principais características dos estudos incluídos.

Dos estudos incluídos, apenas quatro apresentaram resultados estratificados pela densidade mamária^{32,35-37}. Entretanto, apenas o estudo de Moshina et al, 2020³², que reporta os resultados do ECR ToBe Trial foram apresentados para cada uma das quatro categorias de densidade – ao contrário dos demais, que apresentaram resultados para as categorias agrupadas (não densa: A e B – e densa: C e D). Dessa forma, serão reportados neste relatório os resultados de eficácia e acurácia para os exames para toda a população e, quando disponível, os resultados estratificados para as categorias de densidade B e C.

Quadro 5. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	Delineamento	País	Leitura	Idade de inclusão	TDM+s2D (n)	MD (n)	Total (n)
Aujero, 2017 ³⁸	Observacional retrospectivo	EUA	Única	NA	16173	32076	48249
Freer, 2017 ³⁷	Observacional retrospectivo	EUA	NA	NA	9525	21435	30960
Bernardi, 2020 ³⁹	Observacional prospectivo	Itália	Dupla	50-69	46343	37436	83779
Houssami, 2019 ⁴⁰	Observacional prospectivo	Austrália	Dupla	50	4638	4883	10184
Romero-Martín, 2018 ⁴¹	Observacional prospectivo	Espanha	Única	50	16068	16068	16068
OTST ⁴²	Observacional prospectivo	Noruega	Única	50	24301	24301	24301
Norwegian Breast Cancer Screening Program/OVVV ^{43,44}	Observacional prospectivo	Noruega	Dupla	50-69	37185	61742	98927
STORM2 ^{35,45-47}	Observacional prospectivo	Itália	Dupla	49	9672	9672	9672
ToBe ³¹⁻³³	ECR	Noruega	Dupla	50	14380	14369	28749
TOSYMA ³⁴	ECR	Alemanha	Dupla	50-69	49762	49796	99558
VeronaSC ^{48,49}	Observacional prospectivo	Itália	Dupla	50-69	34071	29360	63431

Legendas: TDM+s2D: tomossíntese digital combinada à mamografia digital 2D sintetizada; MD: mamografia digital; OVVV: Oslo-Vestfold-Vestre Viken; OTST: Oslo Tomosynthesis Screening Trial; STORM2: Screening with Tomosynthesis Or standard Mammography-2; TOSYMA: TOMosynthesis plus SYnthesised MAMmography Study.

Fonte: Elaboração própria.

A seguir, serão descritas as principais características dos estudos incluídos e a população inscrita em cada estudo. Os resultados dos estudos serão extraídos e reportados na seção 2.9.32.9.3 deste relatório através da meta-análise por desfecho avaliado.

Ensaio clínico randomizado

ToBe Trial ^{31–33} (NCT02835625)

O ToBe Trial é um ECR, paralelo, que investigou o desempenho e aspectos econômicos na utilização de TDM versus MD no programa de rastreamento do câncer de mama de base populacional, realizado em Bergen, Noruega, o *BreastScreen Norway*. O programa é voltado para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, e é administrado pelo Registro de Câncer da Noruega desde 1995. Todas as mulheres foram submetidas a duas incidências padrão (crâniocaudal e oblíqua mediolateral) de TDM em combinação com as imagens de s2D ou MD sozinha, e os exames de triagem foram lidos com dupla leitura independente.

As mulheres que compareceram à triagem na unidade de Bergen em 2016 e 2017 foram convidadas a participarem do estudo e, em seguida, foram randomizadas em 1:1 para a triagem com TDM ou MD. As participantes foram acompanhadas por 2 anos após a triagem. A densidade das mamas foi avaliada pelo software automatizado Volpara Density Grade (VDG), cuja escala de densidade (1–4) é análoga à classificação de quatro categorias do Breast Imaging Reporting and Data System (5ª edição).

Ao todo, 44.266 mulheres foram convidadas para a triagem em Bergen, e foram excluídas mulheres com implantes mamários (n=524), história prévia de câncer de mama (n=630), metástases de outros tipos de câncer (n=1) ou se apresentassem sintomas (n = 73), resultando numa análise final com 28.749 pacientes. Assim, foram incluídas 14.380 mulheres no grupo TDM+s2D e 14.369 no grupo MD. A idade média no momento da triagem foi de 59 anos, e a distribuição das características de idade, histórico de rastreamento e densidade na mamografia não diferiu entre os dois grupos. A densidade volumétrica da mama média foi de 4,7% (intervalo interquartil [IIQ] 3,2% - 7,6%) para TDM+s2D e de 5,2% (IIQ 3,4% - 8,4%).

TOSYMA Trial ³⁴ (NCT03377036)

O TOSYMA (do inglês TOMosynthesis plus SYnthesised MAMmography Study) é um estudo de superioridade randomizado, aberto, realizado em 17 unidades de triagem em dois estados da Alemanha. Foram consideradas elegíveis ao estudo mulheres com idades entre 50 e 69 anos que haviam sido convidadas para o programa de rastreamento de mamografia com controle de qualidade de toda a população, e foram aleatoriamente designadas (1:1) para TDM+s2D ou MD sozinha, usando randomização em bloco e estratificada por local. Em ambos

os grupos, foi realizada leitura dupla independente das mamografias de acordo com as Diretrizes Europeias.

Entre julho de 2018 e dezembro de 2020, 99.689 mulheres foram aleatoriamente designadas para TDM+s2D (n=49.804) ou MD (n=49.830), sendo que a análise final incluiu 49.762 mulheres alocadas no grupo TDM+s2D e 49.796 no grupo de MD. As características de linha de base das participantes do estudo foram semelhantes para ambos os grupos e consistentes entre os grupos recrutados antes e após a análise interina.

Estudos populacionais de rastreamento

STORM2^{35,45-47}

O estudo prospectivo não-randomizado de base populacional STORM2 (do inglês *Screening with Tomosynthesis Or standard Mammography-2*). Foram consideradas elegíveis para o estudo, mulheres assintomáticas com risco padrão e idade ≥ 49 anos que participaram de triagem populacional bienal pelo programa de Trento, Itália, entre maio de 2013 e maio de 2015. Foram avaliadas duas estratégias de triagem: (1) integrando a MD com a TDM (MD+TDM) e (2) usando aquisições de TDM permitindo a reconstrução de imagens 2D (TDM+s2D). O estudo teve delineamento pareado, ou seja, as participantes incluídas realizaram ambas as técnicas: MD e TDM realizadas no mesmo exame de triagem com um único posicionamento da mama e compressão por incidência. Foi realizada leitura dupla sequencialmente, gerando dados pareados para cada exame de triagem em cada técnica.

Entre maio de 2013 e maio de 2015, 10.255 mulheres foram convidadas a participar do STORM-2, das quais 9.672 (94%) concordaram em participar e foram triadas. A idade média das participantes foi de 58 anos (IIQ 53-63).

Verona Screening Program^{48,49}

O programa de rastreamento de câncer de mama (CM) de base populacional *Verona Screening Program* oferece mamografia bienal para mulheres com idades entre 50 e 69 anos, no qual foi realizada a transição para o rastreamento com a TDM com base em evidências emergentes de detecção aprimorada. Assim, os autores reportaram uma análise prospectiva após a implementação da TDM+s2D entre abril de 2015 e março de 2017, comparando as taxas e as características dos cânceres detectados com TDM versus aquelas detectadas na fase anterior do programa com a triagem pela MD (abril de 2013 a março de 2015). Todas as mulheres elegíveis ao rastreamento de rotina foram convidadas por carta a realizar a TDM+s2D

e receberam informações sobre a tecnologia. Os exames foram avaliados por quatro radiologistas com média de 8 anos de experiência, de forma independente, e com leitura dupla em ambas as fases do programa. Um exame foi considerado positivo e o participante reconvocato se pelo menos um avaliador relatasse um rastreio positivo.

De abril de 2015 a março de 2017, ao todo, 34.071 mulheres foram rastreadas pelo TDM+s2D, e na rodada de rastreamento anterior, de abril de 2013 a março de 2015, 29.360 mulheres fizeram o rastreamento por MD. Não foram apresentadas as características de linha de base para ambos os grupos, como média de idade ou densidade da mama.

Norwegian Breast Cancer Screening Program^{43,44}

Os estudos reportaram os achados do programa de rastreamento da Noruega, o *Norwegian Breast Cancer Screening Program*, que abrange 26 unidades de exame estacionárias, quatro unidades móveis e 16 centros regionais para o diagnóstico do câncer mama. Mulheres norueguesas de 50 a 69 são convidadas ao rastreamento bienal através de uma carta postal ou digital, com horário e local definidos para o exame. Os estudos de coorte prospectivo incluíram resultados dos exames de triagem realizados em três centros independentes de mama em três cidades vizinhas. Os radiologistas participantes possuíam diferentes graus de experiência, entretanto, os resultados foram consistentes entre os centros.

Um total de 98.927 mulheres foram incluídas na primeira rodada de rastreamento, entre fevereiro de 2014 e janeiro de 2016. Dentre as mulheres 37.185 atendidas na unidade de triagem estacionária em Oslo rastreadas com TDM+s2D, 7.250 (19,5%) estavam realizando seu primeiro exame de triagem no programa durante o período do estudo. As mulheres que participaram da triagem em Vestfold (unidade fixa) e Vestre Viken (duas unidades fixas e uma unidade móvel) foram triadas com MD (n = 61.742). A idade média das pacientes incluídas foi de 59,2 e 59,4 para os grupos TDM+s2D e MD, respectivamente.

Oslo Tomosynthesis Screening Trial (OTST)⁴² (NCT01248546)

Este estudo prospectivo comparou a acurácia de quatro modalidades de exames de rastreamento: MD versus MD+TDM versus MD+detecção auxiliada por computador (CAD) versus TDM+s2D. Os radiologistas participantes receberam treinamento individualizado de aproximadamente 4 horas, e os exames foram interpretados independentemente por quatro radiologistas diferentes. Os exames eram classificados pelos radiologistas com uma escala de cinco pontos para a probabilidade de câncer, onde escores de 2 a 5 foram considerados

positivos, e exames que receberam pelo menos uma pontuação igual ou maior a 2 foram decididas em consenso por pelo menos dois radiologistas.

As pacientes de 50 a 69 anos foram convidadas através de carta e 34.740 exames de triagem foram realizados, com uma taxa de participação de 58,9%. As mulheres tinham idade média de 59,1 anos (DP 5,7). Ao comparecerem ao exame, as mulheres foram convidadas a participar, e foram selecionadas de acordo com a disponibilidade de radiologistas e sistemas de imagem no momento.

Bernardi et al. 2020 (TSP)³⁹

O programa de rastreamento *Trento Screening Program* migrou a avaliação previamente realizada com MD para a TDM baseado nas evidências de superioridade da técnica. Assim, o estudo piloto relata os resultados desta transição a partir da implementação do TDM com imagens de s2D no rastreamento bienal para mulheres ≥ 50 anos. Para comparação, foram utilizados dados de uma coorte histórica das pacientes incluídas no programa de janeiro de 2013 a outubro de 2014 e que realizaram MD. Para a triagem com ambas as técnicas, foi utilizada a dupla leitura independente (com uma terceira leitura de arbitragem para discordância).

Participantes que aceitaram participar do estudo e realizaram a TDM+s2D totalizaram 53.268 participantes. Destas, foram incluídas no estudo 46.343 mulheres na faixa etária de 50 e 69 anos, com idade média de 57,9 anos (DP 5,95). No grupo controle, foram incluídas 37.436 mulheres rastreadas para MD, com idade média de 57,9 anos (DP 5,87).

Houssami et al. 2019⁴⁰ (ACTRN12617000947303)

Houssami e colaboradores (2019) realizaram um estudo prospectivo piloto, não pareado, de base-populacional de pacientes atendidas para o rastreamento de rotina bianual no programa BreastScreen Victoria, em Melbourne, Austrália. O programa tem como alvo mulheres de 50 a 74 anos, mas também permite que mulheres de 40 a 49 anos ou mais velhas sejam rastreadas. A determinação de qual técnica cada mulher realizaria foi determinada por qual sala do centro estava disponível no momento em que fora chamada para o exame, e as mulheres foram informadas que elas poderiam receber TDM ou MD.

Entre agosto de 2017 e novembro de 2018 foram realizadas 5.018 TDM e 5.166 MD em 10.146 mulheres, sendo que 508 mulheres (5,0%) optaram por não realizar a tomossíntese. Todas as participantes tinham idade entre 40 e 93 anos, e pacientes no grupo MD era significativamente mais velhas, com idade média de 62,3 anos (desvio padrão – DP 8,1), enquanto a média de idade no grupo TDM foi 58,0 anos (DP 8,4). Foram incluídas pacientes com

sintomas (380 no grupo TDM e 283 no grupo MD), entretanto, também foram fornecidos os dados referentes apenas às pacientes assintomáticas.

Romero-Martin, 2018 ⁴¹

Este estudo prospectivo foi realizado em um programa *Cordoba Screening Programme* de rastreamento de câncer de mama de base populacional, comparou a TDM+s2D com a MD em termos de detecção de câncer e reconvocação. Foram convidadas mulheres com idade entre 50 e 69 anos para o exame bianual de rotina. Como a prática recomendada, foi realizada a dupla leitura independente, sem consenso ou arbitragem, e as mulheres são chamadas para investigação diagnóstica se um ou ambos os leitores considerasse a mamografia como suspeita de malignidade. Foram coletados dados referentes à idade, densidade mamária, achados radiológicos, indicação de reconvocação para cada participante e densidade mamária pela *Classificação do Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS).

Ao todo, 16.067 mulheres foram incluídas no estudo, e a idade mediana foi de $57,59 \pm 5,9$ (intervalo de 50 a 70 anos). Destas, 3.341 mulheres foram avaliadas pela primeira vez (mulheres rastreadas na linha de base) e 12.727 haviam sido avaliadas previamente. Com relação à densidade da mama, 22,8% eram quase inteiramente gordurosas (3.663 participantes), 51,0% com densidades fibroglandulares dispersas (8.198 participantes), 23,5% eram heterogeneamente densas (3.768 participantes) e 2,7% extremamente densa (439 participantes).

Aujero et al. 2017 ³⁸

Os autores conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a performance clínica da TDM+s2D em uma grande população baseada na comunidade e atendida na instituição nos Estados Unidos, analisando a taxa de reconvocação, o valor preditivo positivo (VPP) e taxas de detecção de câncer quando comparadas com as de MD e TDM+MD. Cada exame de rastreamento foi interpretado uma vez por um dos cinco radiologistas qualificados pelo *American College of Radiology Mammography Quality and Standards* com experiência na interpretação de imagens de mama de 2 a 25 anos no início do período do estudo. Todos os cinco radiologistas foram treinados na interpretação de TDM conforme exigido pelo FDA.

Ao todo, foram incluídas no estudo 78.810 mamografias de rastreamento interpretadas por cinco radiologistas, separados em três grupos principais: exames MD (n=32.076, adquiridas entre 11 de outubro de 2011 e 30 de junho de 2016), TDM+MD (n=30.561, adquiridas entre 6

de setembro de 2012 e 4 de junho de 2015) e TDM-s2D (n=16.173, adquiridas entre 31 de agosto de 2015 e 30 de junho de 2016).

Das pacientes incluídas, cerca de 95% tinham idade entre 40 e 79 anos, e a maior parte eram brancas (73,8% no grupo MD e 75,8% no grupo TDM+s2D) e pretas (19,3% no grupo MD e 18,5% no grupo TDM+s2D). A categorização da densidade mamária diferiu entre os subgrupos de tecnologia, com uma tendência estatisticamente significativa para avaliação de menor densidade mamária no grupo TDM+s2D, e a maior parte das pacientes apresentou mamas heterogeneamente densas (escore C de densidade), seguida por áreas dispersas de densidade fibroglandular (escore B de densidade). Da mesma forma, a tendência foi para uma população mais velha (>60 anos) no grupo TDM+s2D.

Freer et al. 2017 ³⁷

Os autores realizaram uma análise institucional retrospectiva multivariada de dados de 31.979 mulheres que realizaram mamografia de rastreamento em um centro médico, construindo coortes por modalidade de rastreamento: TDM+s2D (coorte 1, n = 9525) e MD (coorte 3, n = 21,435). Todos os radiologistas intérpretes (n = 10) atendiam às diretrizes do Lei de Padrões de Qualidade em Mamografia (MQSA, do inglês *Mammography Quality Standards Act*) e da agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) para interpretação de MD e TDM e eram especialistas em imagem da mama. A densidade da mama foi avaliada de acordo com as categorias recomendadas pelo BIRADS. Apesar de não haver diferenças clinicamente relevantes entre a idade do paciente e a densidade mamária entre as coortes, as diferenças foram estatisticamente significativas.

2.9.2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O quadro 6 apresenta o resultado da avaliação da qualidade da evidência pelo instrumento QUADAS-2. Todos os estudos foram considerados com alto risco de viés com relação ao domínio fluxo e tempo, uma vez que as pacientes sem achados suspeitos na mamografia não realizavam o teste de referência após a triagem. Este aspecto é uma característica inerente dos estudos inseridos em programas de rastreamento populacional, mesmo os ECR, já que não seria ético ou viável submeter todas as pacientes sem suspeitas à biopsia e avaliação histopatológica. Estudos que não definiram a idade de entrada das pacientes foram considerados como incertos com relação à aplicabilidade do domínio de seleção dos pacientes. Para os demais domínios, os estudos foram considerados como baixo risco de viés, já

que incluíram os pacientes de forma consecutiva ou de acordo com a disponibilidade do aparelho e as amostras são representativas de base populacional.

Quadro 6. Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão Diagnóstica – QUADAS - 2

Estudo	Risco de Viés				Preocupações de aplicabilidade		
	Seleção dos pacientes	Teste Índice	Teste de referência	Fluxo e tempo	Seleção dos pacientes	Teste Índice	Teste de referência
Aase, 2019 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Aujero, 2017	●	●	●	●	●	●	●
Bernardi, 2016 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Bernardi, 2018 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Bernardi, 2020 (TSP)	●	●	●	●	●	●	●
Caumo, 2018 (VeronaSC)	●	●	●	●	●	●	●
Caumo, 2018 (VeronaSC)	●	●	●	●	●	●	●
Freer, 2017	●	●	●	●	●	●	●
Gennaro, 2018 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Heindei, 2022 (TOSYMA)	●	●	●	●	●	●	●
Hofvind, 2018 (OVVV)	●	●	●	●	●	●	●
Hofvind, 2019 (ToBe)	●	●	●	●	●	●	●
Houssami, 2017 (STORM2)	●	●	●	●	●	●	●
Houssami, 2019	●	●	●	●	●	●	●
Hovda, 2020 (OVVV)	●	●	●	●	●	●	●
Martin, 2018	●	●	●	●	●	●	●
Moshina, 2020 (ToBe)	●	●	●	●	●	●	●
Skaane, 2019 (OTST)	●	●	●	●	●	●	●

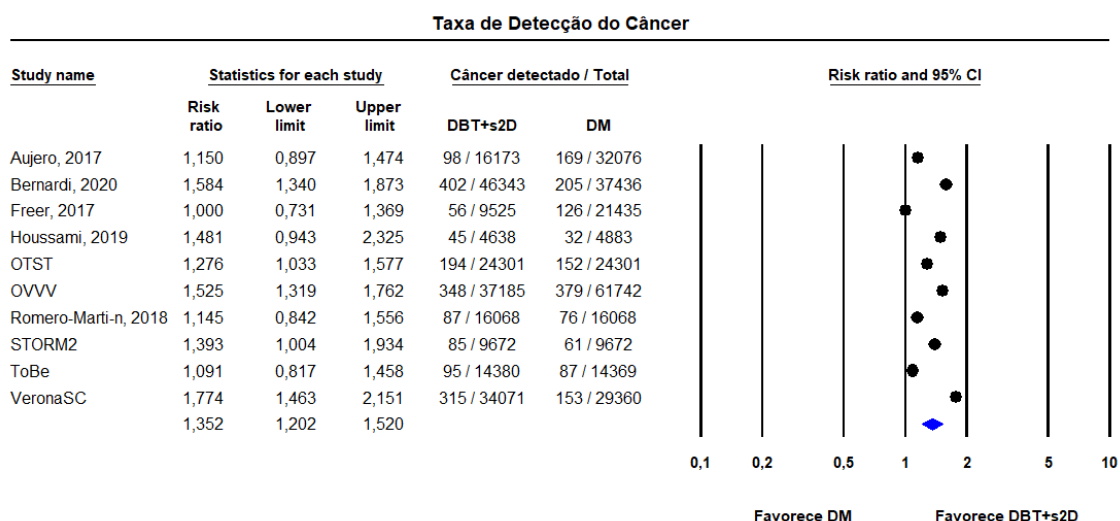
Legenda: Risco de viés: Baixo risco: ● Risco incerto: ● Alto risco: ●. Fonte: Elaboração própria.

2.9.3. Síntese dos resultados por desfechos avaliados

Taxa de detecção de câncer

A taxa de detecção do câncer foi reportada em 10 estudos e os resultados foram meta-analisados pelo modelo de efeitos aleatórios. O risco relativo (RR) de detecção do câncer se utilizado TDM+s2D foi de 1,35 (IC95% 1,20 a 1,52; I^2 57,76%; $p < 0,001$). Em uma escala relativa, a chance de detecção aumentou em 35% para aquelas pacientes que realizaram o teste utilizando TDM+s2D em comparação com aquelas que utilizaram MD sozinha. Estamos 95% confiantes de que na população o RR está entre 1,20 e 1,52. Isso significa que, na população, as chances de detecção do câncer podem aumentar entre 20% até 52%, quando realizado o teste com TDM+s2D comparado à MD sozinha. O valor p para esta análise foi de $p < 0,001$. A probabilidade de termos observado esse resultado ou algo mais extremo se a hipótese nula for verdadeira é menor que 1 em 1000. A figura 4 a seguir apresenta os resultados da meta-análise de todas as pacientes.

Figura 4. Resultado da taxa de detecção do câncer



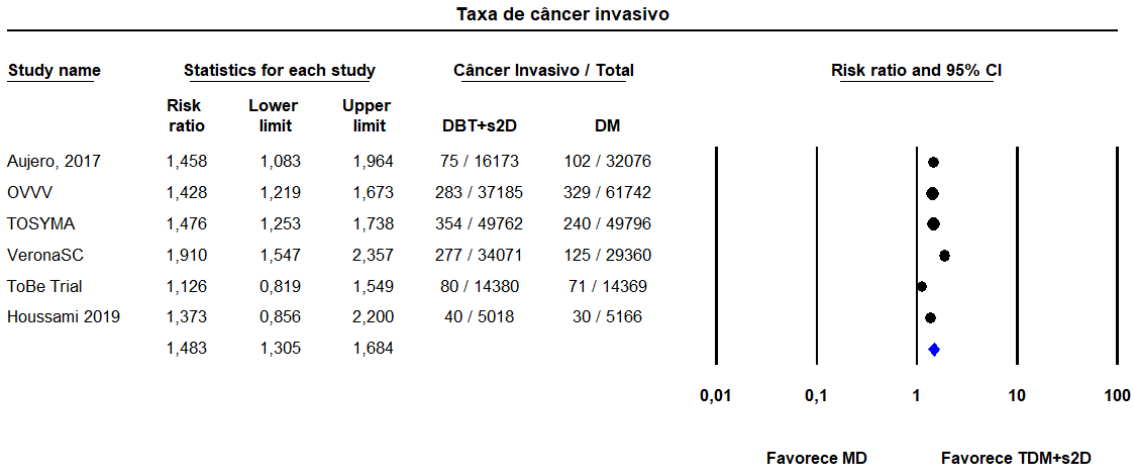
Para as mamas com densidade B (VDG 2), o estudo de Moshina et al (2022) reportou uma taxa de detecção do câncer no rastreamento de 0,62% (0,43%–0,82%) para a MD e de 0,77% (0,55%–0,99%) para a TDM. Para as mamas com densidade C (VDG 3), o estudo de Moshina et al (2020) reportou uma taxa de 0,68% (0,42%–0,95%) para a MD e de 0,73% (0,43%–1,03%) para a TDM³².

Taxa de detecção de câncer invasivo

A taxa de detecção do câncer invasivo foi reportada em quatro estudos^{34,38,44,49}. A meta-análise destes estudos demonstrou que a taxa de detecção de câncer invasivo foi significativamente maior no grupo de TDM+s2D do que no grupo de MD (RR 1,48; IC95% 1,31 a

1,68; I^2 42,67%; $p < 0,001$) (Figura 5). Isso significa que chance de detecção de cânceres invasivos aumentou em 48% para aquelas pacientes que realizaram o teste utilizando TDM+s2D em comparação com aquelas que utilizaram MD sozinha. O intervalo de confiança indica que estamos 95% confiantes de que na população o RR está entre 1,31 e 1,68, o que significa que as chances de detecção do câncer podem aumentar de 31% até 68%, quando realizado o teste com TDM+s2D comparado à MD sozinha.

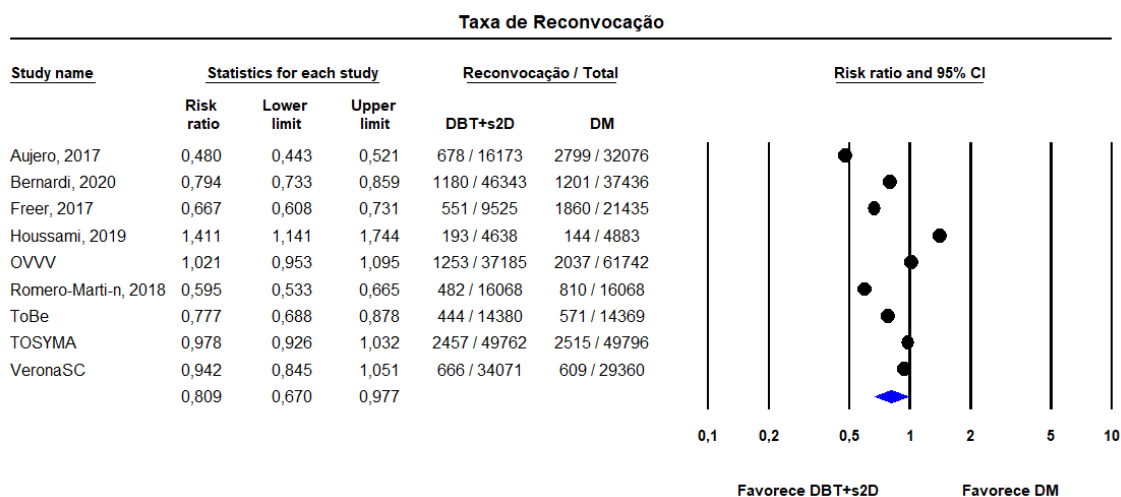
Figura 5. Resultado da taxa de detecção de câncer invasivo



Taxa de reconvocação

Para a taxa de reconvocação reportada por nove estudos, a TDM+s2D também demonstrou superioridade, com uma redução de cerca de 20%, quando comparada à MD sozinha, representando um RR de 0,81 com significância estatística (IC95% 0,67 a 0,98; I^2 97,56%; $p = 0,028$). Isso significa que o risco de reconvocação é quase 20% menor para aquelas pacientes que realizaram o teste utilizando TDM+s2D em comparação com aquelas que utilizaram MD sozinha. A figura 6 a seguir apresenta os resultados da meta-análise de efeitos aleatórios para os estudos que reportaram esse desfecho.

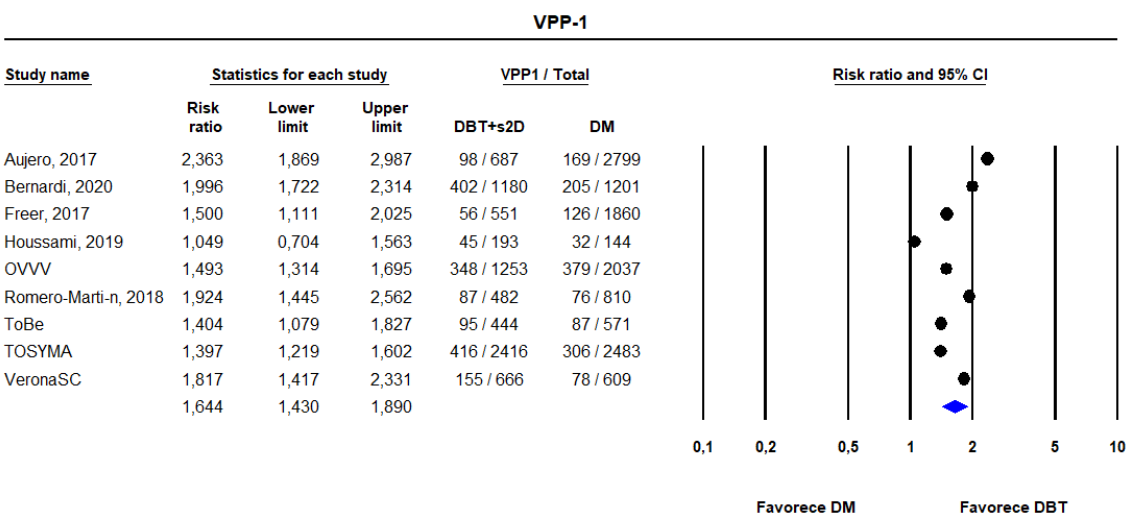
Figura 6. Resultados para o desfecho da taxa de reconvocação



Para as mamas com densidade B (VDG 2), o estudo de Moshina et al (2022) reportou uma taxa de reconvocação de 4,3% (3,8%–4,8%) para a MD e de 3,2% (2,8%–3,7%) para a TDM, Para as mamas com densidade C (VDG 3), o estudo de Moshina et al (2020) reportou uma taxa de 4,0% (3,4%–4,7%) para a MD e de 4,1% (3,4%–4,8%) para a TDM³².

Semelhantemente, o valor preditivo positivo para reconvocação (VPP1), calculado como a razão entre o número de cânceres detectados pelo número de reconvocações, foi estatisticamente significativo e favorável à TDM+s2D (RR 1,64; IC95% 1,43 a 1,89; I² 74,85; p<0,001) (Figura 7).

Figura 7. Resultados para o Valor Preditivo Positivo para Reconvocações

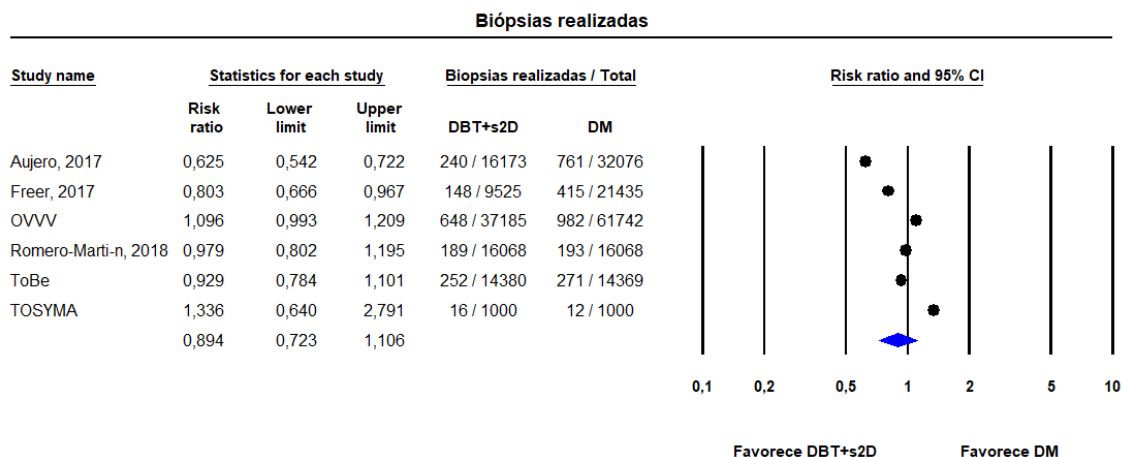


Taxa de biópsias realizadas

Seis estudos reportaram as taxas de biópsias realizadas para ambos os grupos, e a meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios indicou que, apesar dos resultados superiores da TDM promovendo uma redução de 11% das biópsias realizadas, não houve diferença

estatisticamente significante entre as tecnologias, com o IC95% cruzando a linha de nulidade (RR 0,89; IC95% 0,72 a 1,11; I^2 88,41%; $p=0,303$) (Figura 7).

Figura 8. Resultado para o desfecho de taxa de biópsias realizadas



Para as mamas com densidade B (VDG 2), o estudo de Moshina et al (2022) reportou uma taxa de biópsia de 2.1% (1.7%–2.4%) para a MD e de 1.7% (1.3%–2.0%) para a TDM, Para as mamas com densidade C (VDG 3), o estudo reportou uma taxa de 1.9% (1.4%–2.3%) para a MD e de 2.5% (1.9%–3.0%) para a TDM³².

Taxa de câncer de intervalo

A taxa de câncer de intervalo é um desfecho importante, e foi reportado por dois estudos^{39,44}. Um câncer de intervalo é definido como um câncer diagnosticado clinicamente ou em exames de imagem após uma triagem ou resultado negativo no rastreamento, mas antes do próximo exame de rastreamento agendado. Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa para este desfecho entre a TDM+s2D e a MD. O RR da taxa de câncer de intervalo estimada para TDM *versus* MD foi de 0,81 (IC95% 0,55 a 1,19) no estudo de Bernardi et al. (2020)³⁹ e de 1,29 (IC95% 0,94 a 1,77) no estudo de Hovda et al. (2020)⁴⁴.

Dose de radiação

Os resultados do ECR TOSYMA³⁴ demonstraram que a dose glandular mediana no grupo controle foi consistente com relatos internacionais, e menor do que no grupo intervenção. A mediana da dose glandular média foi de 1,86 mGy (IQR 1,48–2,45) para o grupo de TDM+s2D e 1,36 mGy (1,02–1,85) para o grupo de MD. Para ambos os grupos, o nível de referência de diagnóstico nacional de 2,0 mGy não foi ultrapassado.

De acordo com as publicações do Verona Screening Trial, a dose glandular média para uma única visualização TDM foi de 2,09 mGy (DP 0,55) (variação de 1,13 a 3,65 mGy). No grupo de comparação, as mulheres realizaram MD com o mesmo sistema, e a dose glandular média para visualização única foi de 1,48 mGy (DP 0,58) (variação de 0,52 a 3,13 mGy).^{48,49}

No estudo STORM2, a dose glandular média estimada de radiação por visualização foi de 1,36 mGy (SD 0,51) de MD, 1,87 mGy (0,67) de TDM 3,22 mGy (1,16) de mamografia dupla mamografia de aquisição (MD+TDM)³⁵. O estudo de Gennaro et al. 2018⁴⁵ realizou uma análise de 4.780 imagens MD e 4.798 TDM+s2D de mulheres inscritas no estudo STOMR2 para avaliar a dose de radiação fornecida pelas duas técnicas. Considerando as 4.768 visualizações pareadas, o estudo demonstrou um aumento modesto da dose de radiação na mama de TDM em relação à MD, sendo um aumento de 38%, e um intervalo entre 0% e 75%. Os autores concluem que, dado o papel emergente da TDM, seu uso em conjunto com imagens s2D não deve ser dissuadido por preocupações com a carga de radiação, devendo basear-se em evidências de benefício clínico potencial.⁴⁵

2.9.4. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE foi realizada para os principais desfechos descritos anteriormente e podem ser vistos no Quadro 7.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência

Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Recomendação	Qualidade da Evidência
Desfecho: Taxa de detecção do câncer								
10	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	A TDM+s2D é recomendada para substituir a MD no contexto do rastreamento visando a obtenção de aumento nas taxas de detecção do câncer.	Moderada
Desfecho: Taxa de detecção de câncer invasivo								
1	Observacional	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	A TDM+s2D é recomendada para substituir a MD no contexto do rastreamento visando a obtenção de aumento nas taxas de detecção do câncer invasivo.	Moderada
Desfecho: Taxa de reconvocação								
9	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Grave ⁴	Nenhuma	A TDM+s2D é recomendada para substituir a MD no contexto do rastreamento visando a redução das taxas de reconvocação.	Baixa
Desfecho: Taxa de biópsias								
6	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Grave ⁴	Nenhuma	Não há diferença estatisticamente significativa entre a TDM+s2D e a MD com relação à taxa de câncer de intervalo.	Baixa
Desfecho: Taxa de câncer de intervalo								

2	Observacional	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	Não há diferença estatisticamente significativa entre a TDM+s2D e a MD com relação à taxa de câncer de intervalo.	Baixa
Desfecho: Dose de radiação								
2	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Grave ³	Nenhuma	Não há diferença estatisticamente significativa entre a TDM+s2D e a MD com relação à dose de radiação.	Baixa

Legendas:

¹: Estudos de acurácia diagnóstica começam com nível de evidência alto mesmo quando apresentam delineamento observacional, conforme diretrizes metodológicas do MS. Entretanto os estudos apresentaram alto risco de viés no domínio de “Fluxo de tempo” segundo o QUADAS-2 que são inerentes às características dos estudos de rastreamento populacional.

²: Os estudos apresentaram grande heterogeneidade que podem estar relacionadas ao delineamento, à diferenças da população submetida aos programas de rastreamento, às configurações de rastreamento e leitura dos exames.

³: Resultados apresentaram IC95% largo;

⁴: Grande heterogeneidade demonstrada na meta-análise;

Fonte: Adaptado do GRADEpro e de Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE em BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: MS, 2014

2.10. Estudos em andamento

Foram buscados no site clinicaltrials.gov estudos envolvendo a tomossíntese que estivessem em andamento ou em fase de recrutamento. Foram excluídos os estudos que não descreviam explicitamente a TDM+s2D como um dos braços comparadores, ou seja, avaliavam a TDM sozinha ou a TDM+MD comparados à MD, ou que avaliaram o exame para diagnóstico e não rastreamento, ou que utilizaram outros comparadores, como a ressonância magnética. Foram encontrados cinco estudos, sendo quatro ECR e um estudo observacional, e o Quadro a seguir sumariza as suas principais características e o status atual do estudo (não foram incluídos os registros dos estudos TOSYMA e To-Be Trial cujos resultados foram descritos anteriormente).

Quadro 8. Estudos em andamento identificados no Clinical Trials.gov

Código	Título	Delineamento	Tecnologias avaliadas	País	População	Status
NCT04461808	Tomosynthesis as Primary Test for Breast Cancer Screening (MAITA)	ECR	TDM+s2D versus MD	Italia	Mulheres de 45-65 anos no programa de rastreamento	Recrutando
NCT03733106	Prospective Trial of Digital Breast Tomosynthesis (DBT) in Breast Cancer Screening. (PROSPECTS)	ECR	TDM+s2D ou TDM+MD versus MD	Reino Unido	Mulheres de 50-70 anos no programa de rastreamento	Recrutando
NCT02616432	Tomosynthesis Mammographic Imaging Screening Trial (TMISTLead-in)	ECR	TDM+s2D ou TDM+MD versus MD	Canadá	Mulheres assintomáticas acima de 40 anos, no rastreamento	Ativo, não recrutando
NCT04590560	What is the Best Interval to Screen Women 45-49 and 70-74 for Breast Cancer? (MISS)	ECR	TDM+s2D	Italia	Mulheres de 45 a 49 anos convidadas ao rastreamento	Recrutando
NCT05056818	Comparison of Synthetic Mammography Versus Full-Field Digital Mammography in Image Interpretation and Performance Metrics	Observacional retrospectivo	s2D versus MD	Estados Unidos	Mulheres com mais de 18 anos que realizaram rastreamento	Recrutando

2.11. Conclusão das evidências

A partir da RS realizada, foram incluídos onze estudos reportados em 18 publicações, sendo dois ECRs, e foram realizados na Noruega e Alemanha, os demais estudos eram estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos.

Os principais desfechos reportados nos estudos foi a taxa de detecção de câncer e a taxa de reconvocação. A meta-análise demonstrou que a TDM+s2D é estatisticamente superior à MD, representando cerca de 35% de melhora na detecção do câncer e 48% na detecção do câncer invasivo, ambos os resultados com moderada qualidade da evidência. Já para a taxa de reconvocação TDM+s2D também demonstrou superioridade, com uma redução de aproximadamente de 20%, quando comparada à MD sozinha, representando um RR de 0,81 com significância estatística (IC95% 0,67 a 0,98). Os desfechos de detecção do câncer de intervalo, taxa de realização de biópsia e da dose glandular média não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre as duas tecnologias.

A tomossíntese é uma tecnologia inovadora, que tem sido implementada em diferentes programas de rastreamento populacionais do câncer de mama em diversos países, como Itália, Noruega, EUA e Alemanha. A TDM quando associada às imagens bidimensionais construídas a partir dos próprios dados gerados apresenta melhora na performance do rastreamento do câncer, demonstrado através da redução das reconvocações desnecessárias e aumento da detecção dos cânceres. Além disso, utilizar a TDM+s2D incorpora os benefícios das imagens bidimensionais sem a necessidade de realizar a mamografia de forma adicional, e consequentemente, sem aumentar a incidência de radiação nas pacientes ao realizar apenas um procedimento.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/INCA. Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. 2020.
2. Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. In: PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019. 2019.
3. Tiezzi DG, Orlandini FL, Carrara HHA, Cândido Dos Reis FJ, Andrade JM. Current Breast Cancer Screening Scenario in Brazil. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2019;41(11):633–5.
4. Clift AK, Dodwell D, Lord S, Petrou S, Brady SM, Collins GS, et al. The current status of risk-stratified breast screening. *Br J Cancer*. 2022;126(4):533–50.
5. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes para a Detecção Precoce do câncer de mama no Brasil. Vol. 32, Cadernos de Saude Publica. 2015. 516–523 p.
6. INCA/Instituto Nacional do Câncer. Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer de Mama [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/parametros-tecnicos-para-o-rastreamento-do-cancer-de-mama>
7. INCA/Instituto Nacional do Câncer. Relatório de monitoramento dos resultados BI-RADS 0 no rastreamento do câncer de mama - SISCAN [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/relatorio-de-monitoramento-dos-resultados-bi-rads-0-no-rastreamento-do-cancer>
8. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2017;98(3):179–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001>
9. Tomossíntese Digital de Mama e Triagem de Câncer de Mama: Definição [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/15939-digital-breast-tomosynthesis-and-breast-cancer-screening>
10. Michell MJ, Batohi B. Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. *Clin Radiol*. 2018 Apr 1;73(4):358–71.
11. Vilaverde F, Rocha A, Reis De Sousa M, Mesquita R, Reis A. Tomossíntese Mamária: O Que O Radiologista Deve Saber Breast Tomosynthesis: What the Radiologist Should

- Know. 2016;XXVIII:35–41.
12. Filipa Vilaverde, Ana Rocha, Marta Reis de Sousa, Romeu Mesquita, Alcinda Reis. TOMOSSÍNTESE MAMÁRIA: O QUE O RADIOLOGISTA DEVE SABER. ACTA RADIOLÓGICA Port [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 21];XXVIII(109). Available from: https://www.sprmn.pt/revista/arp109/pdf/ARP_109_artigo_revisao2.pdf
 13. Yun SJ, Ryu CW, Rhee SJ, Ryu JK, Oh JY. Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug 1;164(3):557–69.
 14. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. N Engl J Med. 2016;375(15):1438–47.
 15. Zeng B, Yu K, Gao L, Zeng X, Zhou Q. Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis. The Breast [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 3];59:270–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.016>
 16. Ho T-QH, Michael ;, Bissell CS, Kerlikowske K, Hubbard RA, Sprague BL, et al. Cumulative Probability of False-Positive Results After 10 Years of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography + Invited Commentary + Supplemental content. JAMA Netw Open [Internet]. 2022;5(3):222440. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 17. Durand M. Synthesized Mammography: Clinical Evidence, Appearance, and Implementation. Diagnostics. 2018 Apr 4;8(2):22.
 18. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, Copit DS, Friedewald SM, Plecha DM, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(16):1784–6.
 19. Østerås BH, Martinsen ACT, Gullien R, Skaane P. Digital mammography versus breast tomosynthesis: Impact of breast density on diagnostic performance in population-based screening. Radiology. 2019;293(1):60–8.
 20. Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, Kerlikowske K, Henderson LM, Onega T, et al. Screening Performance of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography in Community Practice by Patient Age, Screening Round, and Breast Density. JAMA Netw Open [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Aug 13];3(7):e2011792–e2011792. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768727>

21. INCA. A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas [Internet]. 2019. 1–89 p. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf
22. European Commission. Use of tomosynthesis | ECIBC [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-tests>
23. Canadian Association of Radiologists/Canadian Society of Breast Imaging Position Statement on the Utilization of Digital Breast Tomosynthesis in Mammography Screening. 2021;
24. 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) The increase in radiation exposure associated with DM. *Radiol med*. 2017;122:723–30.
25. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1ª edição. Brasília - DF; 2021. 1–124 p.
26. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília; 2014. 1–148 p.
27. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
29. Rayyan – Intelligent Systematic Review.
30. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 18;155(8):529. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
31. Aase HS, Holen ÅS, Pedersen K, Houssami N, Haldorsen IS, Sebuødegård 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* [Internet]. 2019 Mar 29;29(3):1175–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-018-5690-x>
32. Moshina N, Aase HS, Danielsen AS, Haldorsen IS, Lee CI, Zackrisson S, 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*. 2022;303(1):E23.
 33. Hofvind S, Holen ÅS, Aase HS, Houssami N, Sebuødegård S, Moger TA, 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*. 2019;20(6):795–805.
 34. Heindel W, Weigel S, Gerß 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.
 35. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostillo 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*. 2016;17(8):1105–13.
 36. Caumo F, Zorzi M, Brunelli S, Romanucci G, Rella R, Cugola L, et al. Digital breast tomosynthesis with synthesized two-dimensional images versus full-field digital mammography for population screening: Outcomes from the verona screening program. *Radiology*. 2018 Apr 1;287(1):37–46.
 37. Freer PE, Riegert J, Eisenmenger L, Ose D, Winkler N, Stein MA, et al. Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(2):501–9.
 38. Aujero MP, Gavenonis SC, Benjamin R, Zhang Z, Holt JS. Clinical Performance of Synthesized Two-dimensional Mammography Combined with Tomosynthesis in a Large Screening Population. *Radiology* [Internet]. 2017 Apr;283(1):70–6. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017162674>

39. Bernardi D, Gentilini MA, De Nisi M, Pellegrini M, Fantò C, Valentini M, et al. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *Breast*. 2020;50:135–40.
40. Houssami N, Lockie D, Clemson M, Pridmore V, Taylor D, Marr G, et al. Pilot trial of digital breast tomosynthesis (3D mammography) for population-based screening in BreastScreen Victoria. *Med J Aust*. 2019;211(8):357–62.
41. Romero-Martín S, Povedano JLR, García MC, Romero ALS, Garriguet MP, Benito MÁ. Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis. *Eur Radiol*. 2018;28(6):2484–91.
42. Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, Sebuødegård S, Østerås BH, Gullien R, et al. Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: The Oslo tomosynthesis screening trial. *Radiology*. 2019;291(1):23–30.
43. Hofvind S, Hovda T, Holen ÅS, Lee CI, Albertsen J, Bjørndal H, et al. Digital breast tomosynthesis and synthetic 2D mammography versus digital mammography: Evaluation in a population-based screening program. *Radiology*. 2018 Jun 1;287(3):787–94.
44. Hovda T, Holen ÅS, Lång K, Albertsen JL, Bjørndal H, Brandal SHB, et al. Interval and consecutive round breast cancer after digital breast tomosynthesis and synthetic 2d mammography versus standard 2d digital mammography in breastscreen Norway. *Radiology*. 2020;294(2):256–64.
45. 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.
46. Bernardi D, Li T, Pellegrini M, Macaskill P, Valentini M, Fantò C, et al. Effect of integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) with acquired or synthetic 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population screening trial: A descriptive study. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018;106(July):26–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.07.008>
47. Houssami N, Bernardi D, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostillo L, et al. Breast cancer detection using single-reading of breast tomosynthesis (3D-mammography) compared to double-reading of 2D-mammography: Evidence from a population-based

- trial. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2017;47:94–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2017.01.008>
48. Caumo F, Romanucci G, Hunter K, Zorzi M, Brunelli S, Macaskill P, et al. Comparison of breast cancers detected in the Verona screening program following transition to digital breast tomosynthesis screening with cancers detected at digital mammography screening. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;170(2):391–7. Available from:
<https://doi.org/10.1007/s10549-018-4756-4>
49. Caumo F, Zorzi M, Brunelli S, Romanucci G, Rella R, Cugola L, et al. Digital breast tomosynthesis with synthesized two-dimensional images versus full-field digital mammography for population screening: Outcomes from the verona screening program. *Radiology*. 2018;287(1):37–46.

APÊNDICES

Apêndice I – Estratégias de busca

Pubmed		
#1	"tomosynthesis"[Title/Abstract] OR "DBT"[Title/Abstract] OR ("mammo*"[Title/Abstract] AND ("3D"[Title/Abstract] OR "three-dimensional"[Title/Abstract] OR "three dimensional"[Title/Abstract])) AND ("s2D"[Title/Abstract] OR "synthetic*"[Title/Abstract] OR "synthesised"[Title/Abstract] OR "reconstruct*"[Title/Abstract] OR "acquired"[Title/Abstract])	984
#2	("Mammography"[MeSH Terms] OR "Mammography"[Title/Abstract] OR ("mammo*"[Title/Abstract] AND ("2D"[Title/Abstract] OR "two dimensional*"[Title/Abstract] OR "two dimensional"[Title/Abstract] OR "digital"[Title/Abstract])))	40.646
#3	("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast*"[Title/Abstract] OR "mamma*"[Title/Abstract]) AND ("cancer*"[Title/Abstract] OR "carcinom*"[Title/Abstract] OR "tumor*"[Title/Abstract] OR "tumour*"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] OR "malignanc*"[Title/Abstract]))	512.843
#4	#1 AND #2 AND #3	396

Embase		
#1	'tomosynthesis'/exp OR 'tomosynthesis' OR 'tomosynthesis system' OR 'digital breast tomosynthesis' OR '3d mammography' AND 'synthetic mammography' OR 'synthesized mammography' OR 'synthesised'	89
#3	'mammography'/exp OR 'mammography' OR 'digital mammography' OR 'mammography system'	67,862
#4	'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'breast carcinoma'	683,085
#6	#1 AND #2 AND #3	70

Cochrane		
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] OR ("breast cancer"):ti,ab,kw	40.836
#2	MeSH descriptor: [Mammography] OR ("mammography"):ti,ab,kw	2.258
#3	((("tomosynthesis"):ti,ab,kw OR (DBT):ti,ab,kw) AND ((synthetic):ti,ab,kw OR (synthesized):ti,ab,kw)	23
#4	#1 AND #2 AND #3	18

Apêndice II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade

Autor	Título	Motivo da exclusão
Cohen, 2020	Breast Cancer Screening via Digital Mammography, Synthetic Mammography, and Tomosynthesis.	Tipo de publicação (research letter)
Clauser et al. 2021	One view or two views for wide-angle tomosynthesis with synthetic mammography in the assessment setting?	População (inclui pacientes sintomáticas)
Alabousi, 2021	Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Giampietro, 2020	Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Heywang-Kobrunner, 2022	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.	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Heywang-Kobrunner, 2022	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	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Zeng, 2021	Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Ho et al. 2022	Cumulative Probability of False-Positive Results after 10 Years of Screening with Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography	Intervenção (TDM sem s2D)
Khanani et al 2022	Performance of Wide-Angle Tomosynthesis with Synthetic Mammography in Comparison to Full Field Digital Mammography	População (inclui pacientes reconvocadas)
Baldelli et al. 2019	Evaluation of microcalcification contrast in clinical images for digital mammography and synthetic mammography.	População (pacientes sintomáticas)
Hande et al. 2021	Utility of Digital Breast Tomosynthesis with Two-Dimensional Synthesized Mammography Images: A Pictorial Essay	População (rastreamento e diagnóstico)
Mesurole et al. 2021	Is there any added value to substitute the 2D digital MLO projection for a MLO tomosynthesis projection and its synthetic view when a 2D standard digital mammography is used in a one-stop-shop immediate reading mammography screening?	Intervenção (MD/TDM+s2D)

Dodelzon et al. 2020	Performance of 2D Synthetic Mammography Versus Digital Mammography in the Detection of Microcalcifications at Screening.	População (excluídas pacientes sem diagnóstico)
Caumo et al. 2020	Repeat screening outcomes with digital breast tomosynthesis plus synthetic mammography for breast cancer detection: Results from the prospective verona pilot study	População (pacientes reconvocadas)
Choi et al. 2019	Comparison of synthetic and digital mammography with digital breast tomosynthesis or alone for the detection and classification of microcalcifications.	População (rastreamento e diagnóstico)
Choi et al. 2019	Quantitative analysis of radiation dosage and image quality between digital breast tomosynthesis (DBT) with two-dimensional synthetic mammography and full-field digital mammography (FFDM).	População (rastreamento e diagnóstico)
Moger et al. 2019	Cost differences between digital tomosynthesis and standard digital mammography in a breast cancer screening programme: results from the To-Be trial in Norway.	Desfechos (estudo de custos)
Simon et al 2019	Accuracy of Synthetic 2D Mammography Compared With Conventional 2D Digital Mammography Obtained With 3D Tomosynthesis.	Comparador (TDM+MD)
Weigel et al 2018	Digital breast tomosynthesis plus synthesised images versus standard full-field digital mammography in population-based screening (TOSYMA): protocol of a randomised controlled trial.	Publicação (Protocolo de ECR)
Kang et al 2016	Replacing single-view mediolateral oblique (MLO) digital mammography (DM) with synthesized mammography (SM) with digital breast tomosynthesis (DBT) images: Comparison of the diagnostic performance and radiation dose with two-view DM with or without MLO-DBT.	População (rastreamento e diagnóstico)
Skaane et al 2013	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.	Intervenção (não extratifica resultado da s2D)