

# Herramienta de apoyo en el diagnóstico ecográfico para la clasificación de nódulos mamarios

*Decision support software in ultrasound diagnosis for the classification of breast nodules*

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS  
Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Herramienta de apoyo en el diagnóstico ecográfico para la clasificación de nódulos mamarios / Laura Llinàs Mallol, Florentina Guzmán Aroca, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. — Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2024.— 56 p.; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes)

1. Cáncer de mama-diagnosis 2. Diagnóstico ecográfico 3. Herramientas de apoyo al diagnóstico 4. Nódulos mamarios 5. Carcinoma ductal infiltrante 6. Carcinoma lobulillar infiltrante

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Llinàs-Mallol L, Guzmán Aroca F, Estrada Sabadell MD, Vivanco-Hidalgo RM. Herramienta de apoyo en el diagnóstico ecográfico para la clasificación de nódulos mamarios. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2024 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© 2024 Ministerio de Sanidad

© 2024 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Diseño: Ministerio de Sanidad

Corrección y maquetación: Área de Comunicación de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Nipo: en tramitación

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

# Herramienta de apoyo en el diagnóstico ecográfico para la clasificación de nódulos mamarios

*Decision support software in ultrasound diagnosis for the classification of breast nodules*

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS  
Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya



# Información preliminar

## Autoría

**Laura Llinàs Mallol.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**Florentina Guzmán Aroca.** Radióloga. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

**Maria-Dolors Estrada Sabadell.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

**Rosa Maria Vivanco-Hidalgo.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

## Otros participantes

**Roland Pastells-Peiró.** Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

## Coordinación

**Dirección científica:** Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**Coordinación técnica:** Jessica Ruiz Baena. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**Coordinación metodológica:** Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

**Coordinación administrativa:** Roland Pastells-Peiró. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

## Agradecimientos

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a **General Electric Healthcare España** y a **Evolutive Medica** la información facilitada en las fases iniciales del desarrollo de la ficha de evaluación, así como los comentarios aportados a una versión previa a la versión final del informe (*fact check*).

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a la **Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria** su colaboración en la identificación de la asesora clínica del informe (Florentina Guzmán Aroca).

## Declaración de conflicto de intereses

Las personas autoras declaran que no tienen conflictos de intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

# Índice

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>10</b>
<b>DATOS GENERALES</b> .....	<b>11</b>
Nombre de la tecnología.....	11
Compañía comercial o elaboradora del producto .....	11
Breve descripción de la tecnología evaluada .....	11
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología .....	12
Población diana .....	14
Área de especialización/abordaje.....	15
Dirección web de documentos de referencia publicados.....	15
<b>DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA</b> .....	<b>16</b>
Grado de desarrollo y uso de la tecnología.....	16
Tipo y uso de la tecnología.....	16
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología .....	17
Relación con tecnologías previas .....	17
Tecnología complementaria o alternativa al uso actual.....	17
Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual .....	18
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones .....	18
<b>IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE SE APLICA</b> .....	<b>20</b>
Incidencia y prevalencia .....	20
Carga de la enfermedad .....	21
<b>REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA</b> .....	<b>22</b>
Requerimientos de infraestructura y formación.....	22
Coste y precio unitario.....	22
<b>RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA</b> .....	<b>23</b>
Resultados sobre la utilidad de la tecnología .....	24
Resultados sobre aspectos económicos.....	28
Resultados sobre aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos .....	28
<b>IMPACTO DE LA TECNOLOGÍA</b> .....	<b>29</b>
Limitaciones de la evaluación realizada.....	29

Impacto en salud .....	29
Impacto económico de la tecnología.....	33
Impacto organizativo, social, ético, legal y político de la implantación de la tecnología.....	33
<b>DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADA DE LA TECNOLOGÍA.....</b>	<b>35</b>
<b>INVESTIGACIÓN EN CURSO Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>36</b>
Investigación en curso.....	36
Guías y directrices .....	36
<b>PUNTOS CLAVE.....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>41</b>
Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas .....	41
Anexo 2. Criterios de selección de las publicaciones.....	44
Anexo 3. Diagrama de flujo de la selección de las referencias incluidas.....	45
Anexo 4. Referencias excluidas tras lectura a texto completo de las publicaciones .....	46
Anexo 5. Evaluación de la calidad de la evidencia .....	52
Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.....	54

# Lista de abreviaturas

abcROC:	Área bajo la curva ROC
ACR:	<i>American College of Radiology</i> , Estados Unidos de América
AUC:	Área bajo la curva ROC
BI-RADS [clasificación]:	<i>Breast Imaging Reporting and Data System [classification]</i>
CCAA:	Comunidades autónomas (España)
DL:	<i>Deep learning</i> o aprendizaje profundo
EE. UU.:	Estados Unidos de América
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECIS:	Sistema Europeo de Información del Cáncer
ETS:	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i> , EE. UU.
HER2:	Factor de crecimiento epidérmico tipo 2
IA:	Inteligencia artificial
IC:	Intervalo de confianza
ML:	<i>Machine learning</i> o aprendizaje automático
PM:	Probabilidad de malignidad
PRISMA:	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RH:	Receptor hormonal
RS:	Revisión sistemática
SNS:	Sistema Nacional de Salud de España
TNyE:	Tecnología nueva y emergente

# Lista de tablas

Tabla 1.	Equivalencia entre las categorías diagnósticas de una lesión mamaria según la clasificación BI-RADS y según la tecnología Koios DS Breast™ .....	12
Tabla 2.	Categorías diagnósticas de una lesión mamaria según la clasificación BI-RADS.....	13
Tabla 3.	Principales tipos de cáncer de mama según sus características moleculares.....	14
Tabla 4.	Indicaciones de la ecografía de mama convencional .....	18
Tabla 5.	Resultados de RPP, RPN, VPP y VPN en la publicación de Mango et al. 2020 .....	26
Tabla A1.	Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos OVID.....	41
Tabla A2.	Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos EMBASE .....	42
Tabla A3.	Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos CENTRAL.....	42
Tabla A4.	Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Web of Science.....	43
Tabla A5.	Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos HTA Database.....	43
Tabla A6.	Criterios de selección de las publicaciones.....	44
Tabla A7.	Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión.....	46
Tabla A8.	Evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2.....	52
Tabla A9.	Características de las publicaciones incluidas en la revisión sistemática de la evidencia existente sobre la tecnología Koios DS™ Breast .....	54

# Lista de figuras

Figura 1.	Ejemplo gráfico de la interfaz de usuario del <i>software</i> Koios DS Breast™ .....	12
Figura A1.	Diagrama de flujo PRISMA con la selección de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica realizada. ....	45
Figura A2.	Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, primera parte: riesgo de sesgo .....	52
Figura A3.	Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, segunda parte: inquietudes sobre la aplicabilidad .....	53

# Datos generales

## Nombre de la tecnología

Koios DS Breast™ es una herramienta de apoyo al diagnóstico ecográfico para la clasificación de nódulos mamarios en ecografías de mama. La tecnología Koios DS™ dispone de otra herramienta para la clasificación de nódulos tiroideos (Koios DS Thyroid™), no incluida en la presente ficha de evaluación.

## Compañía comercial o elaboradora del producto

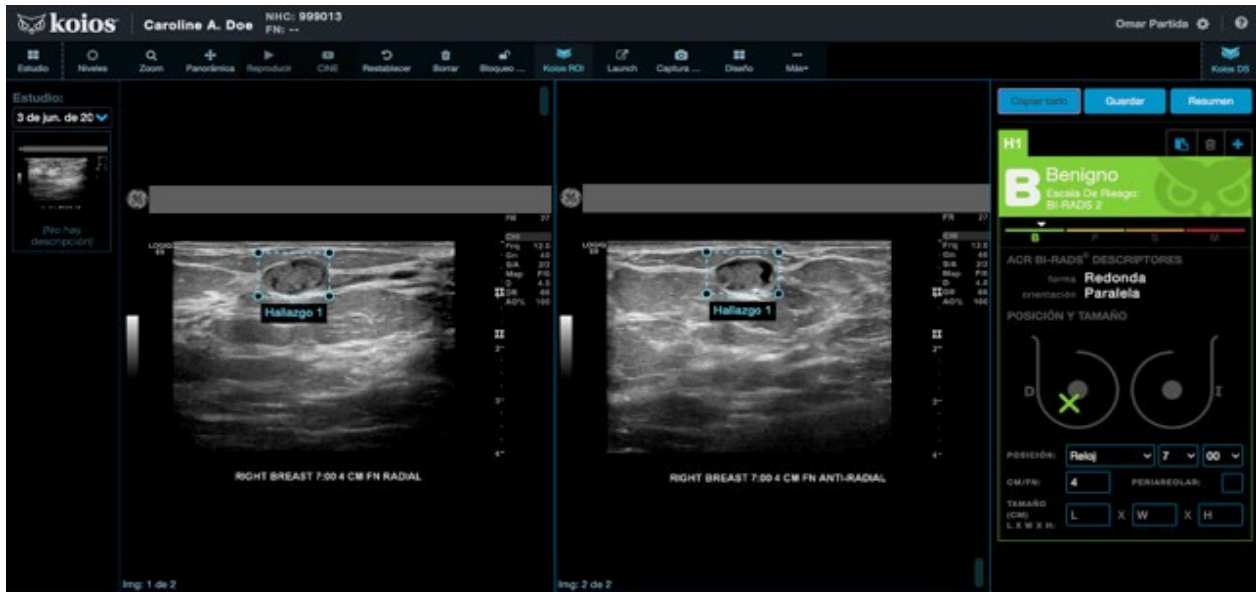
La compañía fabricante de la tecnología es la empresa Koios™ Medical Inc., creada el año 2012 en Estados Unidos (EE. UU.) y con sede principal en Chicago. Se trata de una empresa privada que, según los estándares españoles, sería calificada como pequeña empresa, dado que cuenta con menos de 50 empleados.

## Breve descripción de la tecnología evaluada

Koios DS Breast™ es una tecnología que utiliza una tipología de inteligencia artificial (IA) denominada aprendizaje automático o *machine learning* (ML) y que actúa como un *software* de apoyo a la toma de decisiones (*decision support*, DS), es decir, como un experto en segunda opinión en la caracterización de nódulos mamarios que realiza un profesional asistencial de la radiología a partir de una ecografía mamaria convencional (sin contraste). Esta tecnología presenta un rol de selección o despistaje clínico, ya que su finalidad es filiar nódulos mamarios para determinar su benignidad o malignidad y, en consecuencia, interviene en la detección precoz del cáncer de mama. Koios DS Breast™ se acopla a cualquier dispositivo de ultrasonido que realiza ecografías mamarias convencionales y ha sido desarrollado mediante el procesamiento de 950.000 imágenes médicas correspondientes a ecografías mamarias.

La tecnología Koios DS Breast™ tiene un funcionamiento secuencial. El profesional de la radiología realiza una ecografía mamaria y selecciona el nódulo mamario en estudio en la imagen ecográfica como la región de interés a evaluar. Una vez evaluada la región de interés, primeramente, el profesional de la radiología asigna una categoría diagnóstica al nódulo mamario mediante la clasificación *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) (1), desarrollada por el *American College of Radiology* (ACR). La clasificación de BI-RADS comprende un total de siete categorías diagnósticas (BI-RADS 0 a BI-RADS 6) y permite determinar si un nódulo mamario es benigno, maligno o requiere de estudios adicionales. Asimismo, cada categoría diagnóstica asocia una recomendación de manejo diagnóstico y terapéutico. Se remite al lector a la sección **Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología** para ampliar la información sobre la clasificación BI-RADS. Una vez el profesional de la radiología ha establecido un diagnóstico, puede iniciar el *software* Koios DS Breast™, y proporcionarle dos imágenes del nódulo mamario en estudio. En un período temporal menor a tres segundos, este ofrecerá un total de tres resultados: una categoría diagnóstica o probabilidad de malignidad (PM) del nódulo evaluado, la categoría diagnóstica equivalente de la clasificación BI-RADS (1) y una gráfica lineal con la representación de la PM. La interfaz de usuario y la visualización de los resultados mediante Koios DS Breast™ puede observarse en la **Figura 1**. A la izquierda se observa la imagen radiológica obtenida mediante ecografía mamaria y la región de interés evaluada (hallazgo 1, recuadro color rojo). A la derecha se sitúa el panel de cálculo del *software* (recuadro color violeta). En el panel de cálculo (recuadro violeta) se observa la categoría diagnóstica o PM del nódulo evaluado (en este caso, benigno), la categoría diagnóstica equivalente en la clasificación de BI-RADS (en este caso, BI-RADS 2) y la representación lineal de la PM (en este caso, el nódulo mamario se sitúa aproximadamente en la mitad de la categoría benigna).

**Figura 1. Ejemplo gráfico de la interfaz de usuario del software Koios DS Breast™**



Fuente de la imagen: proporcionada por un representante de la industria

La PM que calcula Koios DS Breast™ se expresa según una clasificación diagnóstica basada en cuatro categorías (**Tabla 1**). En los resultados proporcionados por el *software* Koios DS Breast™ no se incluyen las categorías diagnósticas BI-RADS 0, BI-RADS 1 o BI-RADS 6.

**Tabla 1. Equivalencia entre las categorías diagnósticas de una lesión mamaria según la clasificación BI-RADS y según la tecnología Koios DS Breast™**

Categoría diagnóstica Koios DS Breast™	Categoría diagnóstica equivalente en la clasificación BI-RADS	Manejo terapéutico
PM I - lesión benigna	BI-RADS 2	Seguimiento convencional
PM II - lesión probablemente benigna	BI-RADS 3	Seguimiento convencional
PM III - lesión sospechosa	BI-RADS 4A o 4B	Se recomienda biopsia de la lesión
PM IV - lesión probablemente maligna	BI-RADS 4C o 5	Se recomienda biopsia de la lesión

## Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La tecnología Koios DS Breast™ se aplica a pacientes con nódulos mamarios en estudio. La clasificación estándar o de referencia para la filiación de nódulos mamarios es la clasificación BI-RADS (1), que es utilizada tanto en EE. UU. como en Europa para describir de forma estandarizada los resultados de una prueba radiológica de mama (ecografía mamaria, mamografía u otras). Esta clasificación comprende un total de siete categorías diagnósticas, que se presentan en la **Tabla 2**. Para cada categoría se ha determinado un riesgo de malignidad que se expresa en porcentaje, así como una recomendación de manejo diagnóstico y terapéutico.

**Tabla 2. Categorías diagnósticas de una lesión mamaria según la clasificación BI-RADS**

Categoría diagnóstica	Diagnóstico	Descripción y manejo terapéutico
0	Diagnóstico incompleto	Son necesarios estudios adicionales para determinar el diagnóstico.
1	Hallazgos negativos	No se observan anomalías a destacar. Seguimiento rutinario.
2	Hallazgos benignos	Hallazgos benignos como calcificaciones, ganglios linfáticos o fibroadenomas calcificados. Seguimiento rutinario.
3	Hallazgos posiblemente benignos	Hallazgos benignos que deben recibir seguimiento a corto plazo para observar su evolución. La probabilidad de malignidad es inferior al 2 %.
4	Hallazgos o anomalías sospechosas	Hallazgos posiblemente malignos, se recomienda biopsia de la lesión. Esta categoría se subdivide en tres categorías: - 4A: baja probabilidad de malignidad, 2 %-10 %. - 4B: probabilidad moderada de malignidad, 10 %-50 %. - 4C: probabilidad alta de malignidad, 50 %-95 %.
5	Hallazgos o anomalías malignas	Hallazgos malignos ( $\geq 95$ % de probabilidades de malignidad), se debe realizar biopsia.
6	Hallazgos o anomalías malignas ya conocidas	Esta categoría diagnóstica solo aplica en el seguimiento de un tumor de mama ya diagnosticado previamente. Cirugía oncológica por indicación clínica.

Un nódulo mamario puede ser sólido o quístico. Para los nódulos sólidos, de acuerdo con la clasificación de BI-RADS (1), es necesario considerar varios descriptores, entre los que se encuentran: forma, orientación, márgenes, ecogenicidad y características posteriores (refuerzo o sombra). La filiación de un nódulo mamario puede comportar tres diagnósticos diferentes: hallazgos negativos o benignos (categorías BI-RADS 1, 2 o 3), hallazgos sospechosos o malignos (categorías BI-RADS 4, 5 y 6) o bien hallazgos no interpretables (categoría BI-RADS 0).

Los nódulos mamarios benignos pueden deberse a múltiples patologías, entre las cuales destacan los cambios fibroquísticos de las mamas, fibroadenomas, lipomas, sarcoidosis, mastopatía diabética (presente en algunos casos de diabetes, usualmente diabetes de tipo I) e incluso secundarios a infecciones bacterianas por *Bartonella henselae* (2-4). En cambio, los nódulos mamarios malignos son indicadores de un cáncer de mama, una patología clínica caracterizada por la proliferación descontrolada de células mamarias, cuyo resultado es la generación de un tumor maligno y cuyos principales síntomas son (5):

- La detección de un bulto o engrosamiento en la mama, diferente al tejido que lo rodea.
- El cambio de tamaño, forma o aspecto de una mama, incluyendo la inversión del pezón.
- Cambios en la piel de la mama como el enrojecimiento o la detección de pequeños orificios en la piel.
- Detección de hoyuelos, formación de costras, la descamación en la piel o las areolas mamarias o la secreción por el pezón.

El diagnóstico de un cáncer de mama se realiza mediante exploración física de la mama, con técnicas de imagen médica como la mamografía, la ecografía mamaria convencional o resonancia magnética y mediante la biopsia del tejido potencialmente maligno. Los dos principales tipos de cáncer de mama existentes son el carcinoma ductal infiltrante, en el cual las células cancerosas se originan en los conductos mamarios, y el carcinoma lobulillar infiltrante, en el cual las células cancerosas se originan en los lobulillos mamarios (5). Los avances científicos de los últimos años han permitido determinar, además de la clasificación morfológica, las características moleculares del tumor. En un cáncer de mama debe determinarse la expresión del receptor hormonal (RH), que puede ser positiva (RH+) o negativa (RH-), la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), que también puede ser positiva (HER2+) o negativa (HER2-) y finalmente el marcador de proliferación celular Ki67, que estima el porcentaje de células en proceso de división. El análisis de las características moleculares permite determinar cuatro tipos diagnósticos diferentes (6-8) (**Tabla 3**), siendo el cáncer de mama luminal A el

que presenta mejor pronóstico. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren la existencia de hasta 10 subtipos moleculares distintos (6).

**Tabla 3. Principales tipos de cáncer de mama según sus características moleculares**

Tipo de cáncer de mama	Características moleculares
Luminal A	Tumor RH+, HER2-, Ki67 <20 %
Luminal B Luminal B1 Luminal B2 o Her2 Luminal	Tumor RH+, HER2+/- Tumor RH+, HER2-, Ki67 ≥ 20 % Tumor RH+, HER2+
Triple negativo	Tumor RH-, HER2-
HER2 Positivo	Tumor RH-, HER2+

El tratamiento dependerá del tipo de tumor y la situación clínica del paciente, pero genéricamente puede dividirse entre tratamiento local: incluye cirugía oncológica y/o radioterapia; y terapia sistémica: incluye quimioterapia y/o terapia inmunológica (6). En algunos grupos poblacionales el cáncer de mama tiene recomendaciones de tratamiento distintas. Es el caso, por ejemplo, del cáncer de mama en mujeres jóvenes (< 40 años) y/o embarazadas. Este grupo poblacional representa menos del 7 % del total de casos diagnosticados en países desarrollados (6) y cuenta con unos estándares internacionales propios de tratamiento (9), que incluyen también el abordaje de la planificación familiar y la preservación de la fertilidad (10). Además, en pacientes menores de 35 años es recomendable el análisis genético, incluso en ausencia de antecedentes familiares (6). En pacientes embarazadas, el embarazo podrá llevarse a término desde la perspectiva oncológica, pero parte del tratamiento – radioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales... - deberá posponerse hasta después del parto (6). Por otro lado, los casos de cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años constituyen una tercera parte de los casos de cáncer de mama diagnosticados en los países europeos. Las comorbilidades individuales y la evaluación de la esperanza de vida han hecho que la *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) y la *European Society of Breast Cancer Specialists* (EUSOMA) hayan emitido recomendaciones específicas de tratamiento (11).

En los hombres, el cáncer de mama es una patología extremadamente rara, ya que solo representa el 1 % del total de casos diagnosticados (12, 13). Sin embargo, debido a su escasa prevalencia y a la ausencia de programas de detección precoz, suele diagnosticarse más tardíamente que en las mujeres, siendo la edad media al diagnóstico entre los 60 y 70 años (12, 14). El tipo más común de cáncer de mama en hombres es el carcinoma ductal infiltrante (12).

## Población diana

Pacientes de ambos sexos y de cualquier edad que se han sometido a una exploración física – junto con una mamografía en algunos casos – y presentan nódulos mamarios que deben ser filiados mediante una ecografía mamaria convencional para determinar si son hallazgos benignos o malignos.

### Subgrupos relevantes dentro de la población diana

1. **Mujeres derivadas de cribado poblacional de cáncer de mama:** El cáncer de mama puede diagnosticarse tanto en mujeres como en hombres de cualquier edad. Sin embargo, este tipo de carcinoma es mucho más frecuente en mujeres, entre las cuales es el tumor más prevalente (15), especialmente en mujeres mayores de 50 años de edad. Por este motivo, en España en 1990, se inició el programa de cribado poblacional de cáncer de mama en mujeres de entre 50 y 69 años mediante una mamografía bienal (16). Este programa de cribado permite detectar nódulos mamarios en mujeres sin sintomatología previa; no obstante, en hasta el 10 % de los casos evaluados, la mamografía no permite determinar si el nódulo mamario identificado es benigno o maligno (4). En estos casos, se encuentra indicada la realización de una ecografía mamaria para filiar la lesión (17).

2. **Mujeres con nódulos mamarios:** es posible identificar un nódulo mamario en un control médico, normalmente por palpación. Puede suceder tanto en una revisión rutinaria (por ejemplo, las revisiones ginecológicas) como consecuencia de una revisión no rutinaria debido a que la mujer presenta sintomatología clínica (cambios en la mama, secreción del pezón o se haya identificado la existencia de un bulto en su pecho). En estos casos, la filiación del nódulo mamario se realizará mediante una ecografía mamaria si la edad de la mujer es inferior a los 35 años, está embarazada o se trata de una madre lactante (17). Si la mujer no cumple ninguna de estas características, la primera opción diagnóstica es la mamografía, y de resultar no concluyente, se realizaría en segunda opción una ecografía mamaria.
3. **Hombres con nódulos mamarios:** similarmente a las mujeres, es posible identificar un nódulo mamario en un control médico en hombres, si bien suele ser más frecuente que suceda tras la detección de sintomatología clínica. En todos los casos la primera opción diagnóstica es la ecografía mamaria (17).

En todos estos subgrupos es de interés evaluar el papel de Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo al diagnóstico. Se remite al lector a la sección **Tecnología complementaria o alternativa al uso actual** para ampliar la información sobre las indicaciones para la realización de la ecografía mamaria.

## Área de especialización/abordaje

El uso de la tecnología Koios DS Breast™ está indicado en el contexto de servicios asistenciales de radiodiagnóstico, tanto en centros hospitalarios como en centros de diagnóstico. La principal área de especialización de Koios DS Breast™ es la especialidad de radiología o radiodiagnóstico. La radiología es una especialidad médica que obtiene y analiza imágenes médicas obtenidas del cuerpo humano mediante múltiples agentes físicos, como son los rayos X, los ultrasonidos o los campos magnéticos. Se trata de una especialidad médica dirigida principalmente al diagnóstico asistencial, aunque también aporta información relevante en el pronóstico y el tratamiento.

Sin embargo, llevar a cabo una ecografía mamaria y utilizar Koios DS Breast™ requiere de la participación de un equipo profesional multidisciplinar. En primer lugar, identificamos al profesional asistencial que lleva al paciente afectado y que lo derivará a una unidad de radiodiagnóstico. Este profesional puede tener un perfil diverso, incluyendo profesionales de ginecología y obstetricia, oncología, medicina interna, medicina familiar y comunitaria o cirugía plástica. En la unidad de radiodiagnóstico participan profesionales de radiología, enfermería y técnicos de radiodiagnóstico que realizarán la ecografía mamaria. Tras valorar los hallazgos presentados por la prueba por parte del profesional radiólogo/a, así como el resultado de la tecnología Koios DS Breast™ aportado a modo de segunda opinión, se establecerá la valoración final que quedará recogida en un informe diagnóstico firmado por el profesional radiólogo/a. Finalmente, el paciente será derivado al profesional asistencial responsable de la asistencia, que tendrá en cuenta el informe diagnóstico para determinar el manejo clínico y terapéutico del paciente.

## Dirección web de documentos de referencia publicados

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica el día 22 de junio de 2023 (documentalista, RP) en la base de datos electrónica de la Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), que contiene actualmente casi 18.000 registros, que no ha aportado ningún informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) referente a la tecnología Koios DS Breast™. Se remite al lector al Anexo 1 de la presente ficha de evaluación para obtener mayor información sobre la búsqueda bibliográfica realizada.

# Desarrollo y uso de la tecnología

## Grado de desarrollo y uso de la tecnología

La tecnología Koios DS Breast™ es un sistema de apoyo a la toma de decisiones desarrollado en EE. UU, disponible comercialmente desde el año 2018 y que se encuentra actualmente en fase de implementación. Actualmente, solo existe comercialmente una modalidad de Koios DS Breast™, si bien experimentalmente existen un mínimo de dos modalidades más, una de alta sensibilidad y una de alta especificidad (18). Según Koios Medical, actualmente más de 300 profesionales de 40 centros distintos utilizan la tecnología. La mayor implantación de la tecnología se identifica en EE. UU. Sin embargo, la tecnología también se encuentra disponible en otros países del continente americano (Canadá, México, Brasil, Chile, Venezuela, Perú, República Dominicana, Paraguay y Argentina), así como en Europa (España, Portugal, Francia, Reino Unido, Italia, Turquía, Polonia, Lituania, Países Bajos, Alemania y Bélgica), África (Egipto) y Asia (Arabia Saudí, Catar, Kuwait, Emiratos Árabes Unidos, Malasia y Singapur).

En España, la tecnología se encuentra comercializada por General Electric Healthcare y por Evolutive Medica S. L. La primera distribuye la tecnología en España mediante su filial GE Healthcare España, y cuenta con un acuerdo mundial de desarrollo y distribución de la tecnología con Koios Medical. Debido a este acuerdo de distribución, la tecnología Koios DS Breast™ se encuentra incorporada directamente en los sistemas ecográficos de GE Healthcare como GE LOGIQ™ 10 o GE Invenia™ ABUS 2.0.

Se han identificado diez hospitales que utilizan la tecnología: tres en la Comunidad de Madrid, tres en Cataluña, dos en Castilla y León, uno en la Comunidad Foral de Navarra, y uno en Andalucía. Por tipo de centro, lo utilizan seis hospitales públicos y cuatro hospitales privados. Los hospitales identificados son: el Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario (CA Madrid, privado), el Hospital Universitario Ramón y Cajal (CA Madrid, público), el MD Anderson Cancer Center de Madrid (CA Madrid, privado), el Hospital Universitari Dexeus (Cataluña, privado), el Hospital Universitario de Bellvitge-ICO (Cataluña, público), el Hospital Sant Joan de Déu-Althaia (Cataluña, público), el Hospital Clínico Universitario Valladolid (Castilla y León, público), el Hospital Universitario del Bierzo (Castilla y León, público), la Clínica Universidad de Navarra (C. Foral de Navarra, privado) y el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Andalucía, público). Además, también disponen de ella el Grupo Recoletas y los centros de diagnóstico privados Affidea España.

## Tipo y uso de la tecnología

La tecnología Koios DS Breast™ es un dispositivo médico en forma de programa o *software* autónomo basado en la IA. Su uso previsto es como método diagnóstico complementario o experto en segunda opinión a la interpretación de la ecografía mamaria por parte de un profesional sanitario acreditado para la realización e interpretación de esta técnica diagnóstica. Los sistemas de apoyo a la toma de decisiones automatizan tareas clínicas que llevan a cabo los profesionales sanitarios, pero operan en un sistema diagnóstico humano, lo que permite al profesional sanitario considerar o ignorar el asesoramiento que la tecnología aporta al proceso asistencial.

Koios DS Breast™ utiliza un tipo de la IA denominado ML, una aproximación o técnica de la IA que tiene capacidad de aprender mediante ejemplos (19). En dispositivos médicos dirigidos al análisis de imágenes médicas, como el evaluado en esta ficha, el ML es capaz de aprender a reconocer características concretas en una imagen médica tras haber examinado múltiples imágenes médicas que presentan las características que se han considerado de interés (20). Este aprendizaje puede ser de manera autónoma, supervisada o reforzada - incluye aprendizaje autónomo y supervisado -. En concreto, Koios DS Breast™ hace uso de un tipo concreto de ML denominado *deep learning* (DL) o aprendizaje profundo, basado en el uso de redes neuronales con múltiples capas (21). Una red neuronal es una estructura de nodos conectados entre sí que analizan características de una imagen médica

otorgando un peso distinto a cada nodo (19). El DL se caracteriza por su capacidad de reconocer características concretas en una imagen médica, extraerlas y clasificarlas de manera autónoma. El DL tiene gran potencial en el análisis de imágenes médicas, pero en la actualidad es difícil determinar qué elementos y pesos se han utilizado en las múltiples redes neuronales y que han permitido llevar a cabo el análisis o clasificación proporcionado, concepto conocido como *black box* (20). La aplicación del ML y el DL en el campo del cáncer de mama ha crecido exponencialmente en los últimos años. Un estudio de Lyell *et al.* del año 2020 (22) concluyó que el cáncer de mama es la patología que cuenta con un mayor número de dispositivos médicos que utilizan ML para el apoyo a la toma de decisiones o la realización de tareas clínicas y que cuentan con la aprobación de la FDA, con un total de ocho dispositivos, entre los cuales Koios DS Breast™.

## Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

El principal ámbito de aplicación de la tecnología Koios DS Breast™ es la atención hospitalaria, incluyendo tanto hospitales terciarios como hospitales generales con servicio de radiología o radiodiagnóstico, o con recursos técnicos y asistenciales para la realización de ecografías mamarias. La tecnología podría aplicarse a otros centros de atención especializada o atención diagnóstica que dispongan de la capacidad técnica y asistencial para la realización de ecografías mamarias.

## Relación con tecnologías previas

La tecnología Koios DS Breast™ es una tecnología complementaria o aditiva, debido a que su uso previsto es en paralelo a la tecnología sanitaria existente en la actualidad, que es la ecografía mamaria convencional interpretada por un profesional radiólogo/a.

Para obtener la autorización de comercialización de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), Koios DS Breast™ demostró ser equivalente a otros dos dispositivos aprobados previamente: QuantX™ (Quantitative Insights, Inc., actualmente Qlarity Imaging) y ClearView cCAD, versión 1.0 (ClearView Diagnostics, Inc.) (23). QuantX™ y ClearView cCAD son *softwares* basados en IA y dirigidos a la evaluación de imágenes médicas mamarias. QuantX™ analiza imágenes de nódulos mamarios obtenidas mediante la técnica de imagen por resonancia magnética (24), mientras que ClearView cCAD evalúa las características de un nódulo mamario (forma, orientación) mediante imágenes médicas obtenidas con ecografía mamaria convencional.

## Tecnología complementaria o alternativa al uso actual

La tecnología sanitaria en uso actualmente y a la cual la tecnología Koios DS Breast™ entraría a complementar es la ecografía de mama convencional. La ecografía de mama convencional es una técnica de imagen que utiliza frecuencias altas de ultrasonido para generar una imagen médica que interpretará un radiólogo experto en patología mamaria y que debe ser realizada por un especialista en radiodiagnóstico. La duración de la prueba se estima en 15-30 minutos y no tiene efectos secundarios, debido a que no se utiliza radiación ionizante en el proceso. La ecografía de mama convencional se encuentra indicada, según la 4.<sup>a</sup> edición del Manual de Práctica Clínica en Senología de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, del año 2019 (17), en los siguientes grupos poblacionales (**Tabla 4**):

**Tabla 4. Indicaciones de la ecografía de mama convencional**

<b>Mujeres</b>	
<i>Mujeres gestantes y/o jóvenes (hasta 30-35 años)</i>	Método diagnóstico inicial para la caracterización de nódulos mamarios, debido a que no utiliza radiación ionizante.
<i>Mujeres lactantes</i>	Método diagnóstico inicial para la caracterización de nódulos mamarios, debido a que sus mamas son muy densas y las lesiones mamarias podrían no interpretarse correctamente con una mamografía.
<i>Mujeres &gt; 35 años, no gestantes o lactantes</i>	Segundo método diagnóstico, tras una mamografía que ha evidenciado lesiones mamarias sospechosas.
<b>Hombres</b>	
<i>Todos los hombres</i>	Método diagnóstico inicial en el caso de objetivarse bultos mamarios en una exploración física.

Entre las principales ventajas del uso de la ecografía mamaria destacan que permite distinguir un tumor sólido de un quiste de mama (líquido) y que mejora la caracterización de nódulos sólidos, permitiendo identificarlos también en pacientes cuyas mamas son densas.

## Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

La incorporación de la tecnología Koios DS Breast™ en la realización de ecografías mamarias convencionales debería generar los siguientes beneficios.

- Para el sistema sanitario: realización de un menor número de biopsias en nódulos benignos, incremento en los diagnósticos de cáncer de mama y ahorro de costes asociado a la ausencia de realización de pruebas diagnósticas adicionales para la detección de cáncer de mama.
- Para el/la paciente: reducción de procedimientos diagnósticos innecesarios, reducción del tiempo de espera hasta obtener un diagnóstico, reducción de tratamientos innecesarios, eliminación de tratamientos tardíos y reducción de muertes atribuibles a cáncer de mama.
- Para el profesional: reducción de la incertidumbre en el diagnóstico.

## Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

La empresa fabricante, Koios Medical, cuenta con certificación conforme a la EN ISO 13485:2016 desde el día 5 de marzo de 2020 para el diseño, desarrollo, comercialización e instalación de *software* para el diagnóstico de lesiones mediante imágenes obtenidas con un dispositivo de ultrasonidos.

En EE. UU. la tecnología Koios DS Breast™ está clasificada como dispositivo médico y sujeta a regulación por parte de la FDA (22). La regulación de la FDA establece que se trata de dispositivos médicos de clase 2, que son los dispositivos médicos que presentan un riesgo medio debido a su uso como herramientas de diagnóstico. Dentro de la clase 2, estos dispositivos están sujetos a la vía de aprobación 510(k) (20, 25), que requiere demostrar que el dispositivo es seguro y efectivo, mostrando su equivalencia a uno ya existente. Koios DS Breast™ recibió la autorización de dispositivo médico de clase 2, 510(k) y código K190442 para la especialidad clínica de radiología el día 3 de julio de 2019 (23). Desde el 16 de diciembre de 2021, Koios DS se encuentra autorizado por la FDA en su versión 3.0 (FDA 510(k) código K212616), que engloba las dos soluciones tecnológicas desarrolladas, la que evalúa imágenes médicas de mama (Koios DS Breast™) y la que evalúa imágenes médicas de tiroides (Koios DS Thyroid™).

En Europa, la tecnología Koios DS Breast™ está clasificada como dispositivo médico y su comercialización se encuentra sujeta a la obtención del marcaje CE. Koios DS Breast™ obtuvo el marcaje CE el mes de marzo de 2021 como dispositivo médico clase IIB MDR, es decir, como un dispositivo de riesgo medio y dirigido a una condición clínica crítica. Desde el día 5 de junio de 2023, la versión autorizada y con marcaje CE en Europa de Koios DS en su versión 3.x (clase IIB, CE 2862).

Actualmente, la tecnología se encuentra comercializada en España bajo el marcaje CE vigente en Europa. No se ha obtenido información que la tecnología cuente con financiación pública ni en el ámbito de España, ni en el de las diferentes comunidades autónomas (CCAA), por lo que se asume que ha sido adquirida por los centros asistenciales y diagnósticos mediante acuerdos individualizados y no sujetos a cobertura pública.

# Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

## Incidencia y prevalencia

La incidencia de las lesiones mamarias benignas es superior a la de lesiones mamarias malignas, sin embargo, el amplio espectro de patologías que pueden derivar en una lesión mamaria benigna dificulta el cálculo de la incidencia exacta en población general (4). En cambio, se ha determinado que el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres y uno de los tres tipos de cáncer más frecuentes en el mundo, junto con el de pulmón y el de colon (6).

## Incidencia y prevalencia del cáncer de mama en mujeres

Según el *Sistema Europeo de Información del Cáncer* (ECIS) (15), con datos del año 2020, en Europa se diagnosticaron 355.457 casos de cáncer de mama. El cáncer de mama fue el tumor más frecuente en mujeres europeas, representando el 28,7% del total de casos de cáncer diagnosticados, seguido del cáncer colorrectal (12,2%) y el de pulmón (9,1%) (15). La tasa de incidencia ajustada por edad fue de 142,8 casos anuales por cada 100.000 mujeres (15). Los tres países europeos con mayores tasas de incidencia fueron Bélgica (194 casos anuales por cada 100.000 mujeres), Países Bajos (174,4 casos anuales por cada 100.000 mujeres) y Luxemburgo (171,6 casos anuales por cada 100.000 mujeres) (15). En España, la tasa de incidencia fue inferior a la media europea, con 132 casos anuales por cada 100.000 mujeres (15).

En España, según la Sociedad Española de Oncología Médica y la Red de Registros de Cáncer (REDECAN) (26), con datos del año 2022, el cáncer de mama representó el 28,9% del total de casos de cáncer diagnosticados en mujeres, con 34.750 nuevos casos diagnosticados en 2022. REDECAN estima, además, que se diagnosticarán 35.001 casos nuevos durante el año 2023 (27). La incidencia de cáncer de mama el año 2022 en España se situó en 144 casos anuales por cada 100.000 mujeres, y no ha dejado de crecer en los últimos años. Así, en el año 2002 la incidencia del cáncer de mama fue de 106,5 casos por 100.000 mujeres, mientras que 20 años más tarde había aumentado a 126 casos por cada 100.000 mujeres<sup>1</sup>. Por grupos de edad, el cáncer de mama es más frecuente en las mujeres mayores de 70 años (29% de los casos nuevos diagnosticados), seguidas de las mujeres de 50 a 50 años (25% de nuevos casos).

Según la Sociedad Española de Oncología Médica y REDECAN, la prevalencia de cáncer de mama en España a 31 de diciembre de 2020 era de 516.827 casos activos en mujeres. Considerando los datos del Instituto Nacional de Estadística de España (INE) que indican que la población a 1 de enero de 2021 en España era de 24.171.413 mujeres, estos datos representarían una prevalencia del 2,14% en mujeres.

## Incidencia y prevalencia del cáncer de mama en hombres

El cáncer de mama diagnosticado en hombres representa el 1% del total de diagnósticos de este tipo tumoral (13). Debido a su baja incidencia, la mayoría de los registros, como ECIS, no recogen datos desagregados de este tumor para el género masculino. Sin embargo, sí se dispone de los datos de EE. UU. del año 2018, los cuales recogen

---

<sup>1</sup> Se han observado diferencias en las tasas de incidencia por cáncer de mama en mujeres españolas reportadas por ECIS y REDECAN durante el año 2020, siendo superiores las proporcionadas por ECIS. El equipo autor desconoce el motivo por el cual existen estas diferencias entre registros. Debe indicarse que REDECAN utiliza para la obtención de las estimaciones de la incidencia de cáncer en España datos de incidencia de todos los registros poblacionales consolidados de REDECAN que cubren todas las edades y que son Albacete, Asturias, Canarias –islas de Gran Canaria y Tenerife–, Castellón, Castilla y León –Salamanca–, Ciudad Real, Cuenca, Euskadi, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona.

una incidencia anual en el país de 2500 nuevos casos. En EE. UU. la tasa de incidencia ha aumentado de 0,85 casos por cada 100.000 hombres en 1975 a 1,43 casos por cada 100.000 hombres en 2011 (13). En Europa, un análisis de *Real World Health* con datos de ocho países europeos - Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, España, Suecia y Reino Unido (28) – reveló una tasa de incidencia variable, de entre 1,3 casos por 100.000 hombres en España o Suecia hasta los 1,8 casos por 100.000 hombres en Francia o Alemania y una cifra estimada de 4.900 nuevos diagnósticos durante el año 2022. No se dispone de datos de prevalencia en el género masculino.

## Carga de la enfermedad

### Carga de la enfermedad en mujeres

Según ECIS (15), en Europa se registraron 91.826 fallecimientos por cáncer de mama en mujeres el año 2020. El cáncer de mama fue la primera causa de muerte por cáncer en mujeres europeas el año 2020, representando el 16,5 % de los fallecimientos femeninos por cáncer, seguido del cáncer de pulmón (15,6 %) y el cáncer colorrectal (12,4 %) (15). La tasa de mortalidad ajustada por edad del año 2020 fue de 34,1 fallecimientos anuales por cada 100.000 mujeres (15). Los tres países europeos con las tasas de mortalidad más altas fueron Eslovaquia (43,8 casos anuales por cada 100.000 mujeres), Polonia (41,8 casos anuales por cada 100.000 mujeres) y Chipre (39,7 casos anuales por cada 100.000 mujeres) (15). En cambio, España registró la tasa de mortalidad por cáncer de mama más baja de Europa, con 23,8 fallecimientos anuales por cada 100.000 mujeres (15).

En España, según la Sociedad Española de Oncología Médica y REDECAN (26), con datos del año 2020, el cáncer de mama fue la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres españolas, representando 6.572 fallecimientos, el 15,1 % de las defunciones por cáncer en el sexo femenino. La tasa de mortalidad por cáncer de mama en España fue de 27,2 defunciones anuales por cada 100.000 mujeres <sup>2</sup>. De acuerdo con los últimos datos disponibles - 2008 a 2013 - la supervivencia entre las mujeres españolas tras un diagnóstico del cáncer de mama es del 96 % a un año, del 90 % a tres años y del 86 % a cinco años.

### Carga de la enfermedad en hombres

Debido a su baja incidencia, la mayoría de los registros, como ECIS, no recogen datos desagregados de mortalidad para cáncer de mama en el género masculino. Sin embargo, los datos de Eurostat del año 2017 (29) revelan que 1.000 hombres murieron por cáncer de mama en Europa, con una tasa estandarizada de mortalidad de 0,5 hombres por cada 100.000 personas. Algunos estudios han descrito una peor supervivencia en hombres diagnosticados con cáncer de mama respecto a las mujeres, si bien actualmente se considera que la peor supervivencia observada guarda relación directa con el hecho que estos tumores suelen ser diagnosticados más tarde y en estadios más avanzados (13).

---

<sup>2</sup> Se han observado diferencias en las tasas de mortalidad por cáncer de mama en mujeres españolas reportadas por ECIS y REDECAN durante el año 2020, siendo superiores las proporcionadas por REDECAN, si bien el equipo autor desconoce el motivo por el cual existen estas diferencias entre registros.

# Requerimientos para usar la tecnología

## Requerimientos de infraestructura y formación

Koios DS Breast™ es una aplicación web ASP.NET implementada en un servidor web IIS local (en una máquina física o virtual) en un sistema operativo Windows. Se integra con el sistema informático del centro asistencial mediante sincronización con la estación de lectura PACS o Ris / His del radiólogo, donde se interpretan los exámenes de ultrasonido. Cualquier ecógrafo de cualquier marca que envíe la imagen a una estación de lectura PACS puede tener acceso a la tecnología. En el caso de los sistemas de ultrasonido de GE Healthcare, debido al acuerdo comercial existente entre las industrias, Koios DS Breast™ ya se encuentra instalado. Para utilizar Koios DS Breast™, se requiere disponer de un espacio físico preparado para la realización de ecografías mamarias, que incluya como equipamiento una camilla para que el paciente pueda recostarse durante la realización de la prueba, el dispositivo de ultrasonido, pantalla y accesorios necesarios para la visualización de los resultados, así como otros materiales necesarios para la realización de la prueba como gel ecográfico.

Se considera que la dotación de personal necesaria para el uso de la tecnología es de una a dos personas por examen radiológico (incluyendo la realización de la prueba, su interpretación y realización del informe final), con el apoyo de una tercera persona en la gestión de los pacientes (acceso a sala de ecografía mamaria, gestión de citas y agendas...), si bien debe valorarse incrementar dicha cifra de acuerdo con el volumen de ecografías mamarias convencionales sin contraste a realizar. El personal que deba interpretar los resultados proporcionados por el *software* Koios DS Breast™ debe contar con formación clínica en radiología o radiodiagnóstico. Además, debe estar formado en la realización de ecografías mamarias convencionales sin contraste, y ser conocedor de los sistemas de clasificación que ofrece el *software*, como la clasificación BI-RADS y el cálculo de PM. También es necesario que el personal conozca el manejo terapéutico que se asocia a cada una de las diferentes categorías diagnósticas (ver **Tabla 1**).

## Coste y precio unitario

Los datos del coste de Koios DS Breast™ se han obtenido mediante consulta a los distribuidores de la tecnología en España (GE Healthcare y Evolutive Medical S.L.) durante el mes de agosto de 2023. El coste unitario de Koios DS Breast™ se desglosa en un coste fijo y un coste variable. El coste fijo es de 5.000 USD en concepto de instalación del servidor Koios 3.x, que de acuerdo con el valor de cambio de divisas de agosto de 2023 equivaldría a 4.600 €. El coste variable depende del modelo de precio seleccionado. Existen dos modelos flexibles de precios del *software* Koios DS Breast™, y que se vehiculan en forma de suscripción anual en formato licencia *Software as a Service* (SAAS). El primer modelo es para un centro asistencial que quisiera disponer de Koios DS Breast™ en un único dispositivo de ultrasonido. En este caso, el coste de un año de suscripción sería de 12.000 USD o 11.040 €. El segundo modelo se basa en el volumen de pruebas de ultrasonido anuales y los rangos de precios varían según el tamaño del hospital. El coste promedio de Koios DS Breast™ para un hospital pequeño (menos de 9 usuarios) es de entre 12.000 € y 24.000 €, respectivamente. En un hospital mediano (de 10 a 39 usuarios) Koios DS Breast™ costaría entre 36.000 € y 84.000 €, mientras que en un hospital grande (más de 40 usuarios), los costes son de 126.000 € anuales.

En el cálculo de los costes de la tecnología evaluada se excluyen los costes de adquisición, puesta en marcha y mantenimiento del dispositivo de ultrasonido o ecógrafo necesario para la realización de las ecografías mamarias convencionales. No ha sido posible disponer de información detallada para estimar los demás costes asociados al uso de la tecnología Koios DS Breast™.

# Resultados de la aplicación de la tecnología

Para dar respuesta al objetivo de evaluar la evidencia disponible sobre la tecnología Koios DS Breast™ como un experto en segunda opinión a la realización e interpretación por parte de un profesional sanitario de una ecografía mamaria convencional, se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura en cinco bases de datos: Ovid (Medline), EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews (CENTRAL)*, Web of Science e International HTA Database. La búsqueda bibliográfica fue realizada el día 22 de junio de 2023 por parte del documentalista (RP). Los detalles de la búsqueda bibliográfica realizada pueden consultarse en el **Anexo 1**. Los criterios de inclusión y exclusión se determinaron basándose en la propuesta de componentes PICO-D-T de la pregunta de investigación y pueden consultarse en el **Anexo 2**. La búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos aportó un total de 948 referencias únicas que fueron cribadas a título y resumen por una técnica de evaluación (LL), seleccionándose 109 referencias para la evaluación de la elegibilidad a texto completo. Tras realizar la lectura a texto completo (LL), se incluyeron tres referencias en la síntesis de la evidencia. La búsqueda sistemática de la literatura existente se complementó con la revisión manual de las referencias de las publicaciones incluidas, que aportó una cuarta publicación concordante con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Además, se revisaron un total de 26 documentos proporcionados por los colaboradores de la industria, de los cuales 9 fueron artículos científicos, y los restantes fueron documentos clínicos, regulatorios o económicos. El diagrama de flujo que representa el proceso de selección de los estudios siguiendo las recomendaciones de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (30) se presenta en la **Figura A1 (Anexo 3)**. Las referencias excluidas tras la lectura a texto completo pueden consultarse en la **Tabla A7 (Anexo 4)**. La evaluación de la calidad de la evidencia disponible se ha realizado de acuerdo con el diseño de las publicaciones incluidas. Debido a que todos los estudios han sido de pruebas diagnósticas, se ha hecho uso de la herramienta QUADAS-2 (31, 32). Los resultados de esta valoración pueden consultarse en el **Anexo 5**.

Las cuatro publicaciones que han sido incluidas en la RS de la evidencia existente para la presente ficha de evaluación son las siguientes: 1) Mango *et al.* 2020 (33); 2) Berg *et al.* 2021 (18); 3) Amir *et al.* 2023 (34) y 4) Browne *et al.* 2023 (35). De las cuatro publicaciones, tres han sido desarrolladas en EE. UU. y una ha sido realizada en España, todas de diseño retrospectivo, un diseño habitual cuando las publicaciones se orientan a validar un *software*. Las características de las cuatro publicaciones incluidas se presentan brevemente a continuación. Se remite al lector a la **Tabla A9 (Anexo 6)** para consultar mayor detalle de las publicaciones.

1. Mango *et al.* 2020 (33): es un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas que incluyó un total de 900 lesiones o nódulos mamarios detectados en 900 mujeres y en el que participaron 15 evaluadores (11 profesionales de la radiología, 2 profesionales de cirugía mamaria y 2 profesionales de la ginecología). En este estudio se evaluó el uso de Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo a la decisión en el diagnóstico de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios, en comparación con la evaluación de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios sin Koios DS Breast™; así como su impacto en las variaciones intra e interevaluador. Se realizaron dos sesiones de evaluación de los 900 casos. En la primera sesión, los evaluadores analizaron 750 casos randomizados a imagen ecográfica sola o imagen ecográfica con el soporte de Koios DS Breast™ y 150 casos divididos en 75 casos de imagen ecográfica sola y 75 casos de imagen ecográfica con el soporte de Koios DS Breast™. En la segunda sesión los evaluadores analizaron los 750 casos de la sesión 1 al revés (los de imagen ecográfica sola pasaron a imagen ecográfica con el soporte de Koios DS Breast™ y los otros a imagen ecográfica sola) y los otros 150 casos de la sesión 1 de la misma manera (75 casos de imagen ecográfica sola y 75 casos de imagen ecográfica con el soporte de Koios DS Breast™). También se evaluó la validez diagnóstica de Koios DS Breast™ en solitario. El marco diagnóstico de referencia fue el resultado de la biopsia de tejido mamario o el diagnóstico clínico tras 12 meses de seguimiento.

2. Berg *et al.* 2021 (18): es un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas que incluyó un total de 319 nódulos mamarios y en el que participaron 9 evaluadores, todos profesionales de la radiología. En este estudio se evaluó el uso de Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo a la decisión en el diagnóstico de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios, en comparación con la evaluación de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios sin Koios DS Breast™. Se utilizaron tres modalidades de

Koios DS Breast™, la modalidad original y dos modalidades adicionales, una con la sensibilidad y otra con la especificidad perfeccionadas. En la modalidad original (modalidad 1) Koios DS Breast™ presentó el resultado estándar (lesión benigna, probablemente benigna, sospechosa o maligna). En la modalidad de alta sensibilidad (modalidad 2) el resultado de Koios DS Breast™ fue perfeccionado artificialmente para incrementar la sensibilidad y se transformó a una forma binaria (lesión benigna o maligna). En la modalidad de alta especificidad (modalidad 3), el resultado de Koios DS Breast™ fue perfeccionado artificialmente para incrementar la especificidad y se transformó a una forma binaria (lesión benigna o maligna). El marco diagnóstico de referencia fue el resultado de la biopsia de tejido mamario o la ausencia de diagnóstico clínico de cáncer tras 24 meses de seguimiento.

3. Amir *et al.* 2023 (34): es un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas que incluyó un total de 83 lesiones compatibles con un carcinoma lobulillar infiltrante, correspondientes a 75 pacientes y en el que participaron 17 evaluadores, todos profesionales de la radiología. Se evaluó el uso de Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo a la decisión en el diagnóstico de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios, en comparación con la evaluación de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios sin Koios DS Breast™. El marco diagnóstico de referencia fue el resultado de la biopsia de tejido mamario.

4. Browne *et al.* 2023 (35): es un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas que incluyó un total de 403 lesiones o nódulos mamarios y en el que participaron 4 evaluadores, todos profesionales de la radiología. Se evaluó el uso de Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo a la decisión en el diagnóstico de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios, en comparación con la evaluación de imágenes de ecografía mamaria convencional de nódulos mamarios sin Koios DS Breast™. También se evaluó la validez diagnóstica de Koios DS Breast™ en solitario. El marco diagnóstico de referencia fue el resultado de la biopsia de tejido mamario.

## Resultados sobre la utilidad de la tecnología

Las cuatro publicaciones (18, 33-35) han aportado evidencia sobre la utilidad de la tecnología evaluada.

### Confiabilidad

La confiabilidad de la tecnología Koios DS Breast™ ha sido evaluada mediante dos metodologías diferentes, la variación intraevaluador y la variación interevaluador, en una de las cuatro publicaciones incluidas (33).

La publicación de Mango *et al.* 2020 (33) analizó tanto la variación interevaluador como la variación intraevaluador. Para valorar la variación interevaluador, se realizó un cálculo del coeficiente de correlación de Kendall  $\tau$ -b, que reveló diferencias estadísticamente significativas, determinando que el grado de acuerdo entre los diferentes evaluadores fue superior si utilizaban Koios DS Breast™ (0,68 [95 % IC 0,67 – 0,69]) que si no utilizaban la tecnología (0,54 [95 % IC 0,53-0,55]). La variación intraevaluador fue determinada mediante el análisis repetido en dos sesiones de 150 casos (75 solo con la imagen de ecografía mamaria convencional y 75 con la imagen de ecografía mamaria convencional y el apoyo de Koios DS Breast™), calculándose el % de los casos cuya categoría diagnóstica pasaba de una categoría inferior a BI-RADS 4A a una categoría igual o superior a BI-RADS 4A. Los autores determinaron que los cambios de categoría diagnóstica fueron menores de forma significativa si los evaluadores humanos contaron con el apoyo de Koios DS Breast™ (se modificó el diagnóstico del 10,8 % de los casos) que cuando no contaron con la herramienta de IA (se modificó el diagnóstico del 13,6 % de los casos,  $p=0,04$ ).

### Validez diagnóstica

La validez diagnóstica se ha evaluado mediante los siguientes parámetros: sensibilidad, especificidad, área bajo la curva ROC (abcROC), razón de probabilidad positiva (RPP), razón de probabilidad negativa (RPN), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

## Sensibilidad

La sensibilidad o probabilidad que Koios DS Breast™ diera un resultado positivo en una lesión maligna (verdaderos positivos) ha sido estudiada en dos publicaciones (33, 34).

Mango *et al.* 2020 (33) evaluaron la sensibilidad de los evaluadores humanos con Koios DS Breast™ en comparación con la evaluación realizada por los evaluadores humanos sin utilizar Koios DS Breast™. Los autores reportaron una sensibilidad similar para Koios DS Breast™ (0,98 [95 % IC: 0,96 - 0,99]) y para los evaluadores profesionales (0,94 [95 % IC: 0,91 - 0,96]). En la publicación de Amir *et al.* 2023 (34) Koios DS Breast™ presentó una sensibilidad del 100 %, interpretando todas las lesiones cancerosas como sospechosas de malignidad o probablemente malignas. Los profesionales de la radiología sin apoyo de Koios DS Breast™ presentaron también una sensibilidad del 100 %.

## Especificidad

La especificidad o probabilidad que Koios DS Breast™ diera un resultado negativo en una lesión benigna (verdaderos negativos) ha sido estudiada en una publicación (33).

Mango *et al.* 2020 (33) evaluaron la especificidad de los evaluadores humanos con Koios DS Breast™ en comparación con la evaluación realizada por los evaluadores humanos sin utilizar Koios DS Breast™. Los autores observaron que la especificidad de Koios DS Breast™ fue numéricamente superior a la de los evaluadores (Koios DS Breast™: 0,50 [95 % IC: 0,45 - 0,55] y evaluadores: 0,40 [95 % IC: 0,36 - 0,45]).

## Área bajo la curva ROC (abcROC)

Se han obtenido resultados sobre la abcROC o curva de rendimiento diagnóstico en dos publicaciones (18, 33).

En Mango *et al.* 2020 (33), el cálculo de la abcROC reveló que Koios DS Breast™ sin intervención humana presentó la mayor abcROC (sin intervención humana, abcROC de 0,88 [95 % IC 0,86 – 0,91]), tras ello se situó la obtenida por Koios DS Breast™ con intervención humana (abcROC de 0,87 [95 % IC 0,84 – 0,90]), mientras que la abcROC del equipo de evaluadores humanos sin apoyo de Koios DS Breast™ fue de 0,83 (95 % IC 0,78 – 0,89). Los autores informaron que las diferencias entre la abcROC de Koios DS Breast™ con intervención humana y la abcROC del equipo de evaluadores humanos sin apoyo de Koios DS Breast™ fueron estadísticamente significativas.

La publicación de Berg *et al.* 2021 (18) evaluó la abcROC de Koios DS Breast™ en tres modalidades, la original, una con alta sensibilidad y una con alta especificidad. La abcROC de Koios DS Breast™ sin intervención humana fue de 0,77 (95 % IC 0,72 a 0,83) en la modalidad original, y se incrementó hasta 0,86 (95 % IC 0,82 a 0,90) en la modalidad de alta sensibilidad y hasta 0,88 (95 % IC 0,84 a 0,93) en la modalidad de alta especificidad. La abcROC de los evaluadores humanos sin Koios DS Breast™ fue en la modalidad original de 0,82 (95 % IC 0,77 a 0,86), en la modalidad de alta sensibilidad de 0,83 (95 % IC 0,79 a 0,87) y en la modalidad de alta especificidad de 0,82 (95 % IC 0,77 a 0,87). En esta publicación se evaluó también la abcROC de los evaluadores humanos con y sin el apoyo de Koios DS Breast™ a la toma de decisiones. En la modalidad original, Koios DS Breast™ no mejoró significativamente la abcROC de los evaluadores (abcROC: con Koios DS Breast™ 0,82 [95 % IC 0,77 a 0,87], sin Koios DS Breast™ 0,82 [95 % IC 0,77 a 0,86]). En cambio, en la modalidad 2 o de alta sensibilidad sí se observó una mejora de la abcROC de los evaluadores con Koios DS Breast™ (con Koios DS Breast™ 0,88 [95 % IC 0,84 a 0,91], sin Koios DS Breast™ 0,83 [95 % IC 0,79 a 0,87]). También se observó una mejoría en la abcROC de los evaluadores con Koios DS Breast™ si se utilizaba la modalidad 3 o de alta especificidad (con Koios DS Breast™ 0,89 [95 % IC 0,84 a 0,91], sin Koios DS Breast™ 0,82 [95 % IC 0,77 a 0,87]). Los autores también pudieron determinar que no existían diferencias significativas en la abcROC de los evaluadores según los años de experiencia (<10 años y >10 años). Si se observó una mejora en la abcROC de los evaluadores en las modalidades 2 y 3 al evaluar lesiones circunscritas y ovals (abcROC, modalidad 1: sin Koios DS Breast™ 0,66, con Koios DS Breast™ 0,63 [-0,02]; modalidad 2: sin Koios DS Breast™ 0,67, con Koios DS Breast™ 0,84 [+0,16]; modalidad 3: sin Koios DS Breast™ 0,66, con Koios DS Breast™ 0,73 [+0,07]).

## Razón de probabilidad positiva y negativa, valor predictivo positivo y negativo

Tres publicaciones han evaluado otros parámetros, como la razón de probabilidad positiva (RPP), la razón de probabilidad negativa (RPN), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la tecnología Koios DS Breast™ (33-35).

Mango *et al.* 2020 (33) aportaron resultados de RPP, RPN, VPP y VPN para Koios DS Breast™ en solitario y para cada uno de los 15 evaluadores profesionales que participaron en el estudio. Los resultados se presentan en la **Tabla 5**. Los autores determinaron que la RPP de Koios DS Breast™, valor representativo de la probabilidad de recomendar biopsia en una lesión maligna, fue superior al de todos los evaluadores, excepto uno (1/15, 6,7 %). Asimismo, Koios DS Breast™ presentó una RPN inferior a la de todos los evaluadores profesionales.

**Tabla 5. Resultados de RPP, RPN, VPP y VPN en la publicación de Mango *et al.* 2020**

Evaluador (*)	Razón de probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Koios DS Breast™	1,98 (95 % IC 1,78 a 2,18)	0,03 (95 % IC 0,03 a 0,04)	0,64 (95 % IC 0,60 a 0,68)	0,97 (95 % IC 0,94 a 0,99)
Evaluador #1	2,08 (95 % IC 1,88 a 2,29)	0,14 (95 % IC 0,13 a 0,15)	0,66 (95 % IC 0,61 a 0,70)	0,89 (95 % IC 0,84 a 0,92)
Evaluador #2	1,18 (95 % IC 0,89 a 1,47)	0,08 (95 % IC 0,06 a 0,10)	0,52 (95 % IC 0,48 a 0,56)	0,93 (95 % IC 0,84 a 0,98)
Evaluador #3	1,95 (95 % IC 1,75 a 2,15)	0,28 (95 % IC 0,25 a 0,30)	0,64 (95 % IC 0,60 a 0,68)	0,80 (95 % IC 0,75 a 0,84)
Evaluador #4	1,77 (95 % IC 1,57 a 1,98)	0,07 (95 % IC 0,07 a 0,08)	0,62 (95 % IC 0,58 a 0,66)	0,94 (95 % IC 0,89 a 0,97)
Evaluador #5	1,35 (95 % IC 1,11 a 1,58)	0,06 (95 % IC 0,05 a 0,07)	0,55 (95 % IC 0,51 a 0,59)	0,95 (95 % IC 0,89 a 0,98)
Evaluador #6	1,46 (95 % IC 1,25 a 1,68)	0,11 (95 % IC 0,10 a 0,13)	0,57 (95 % IC 0,53 a 0,61)	0,91 (95 % IC 0,85 a 0,95)
Evaluador #7	1,88 (95 % IC 1,68 a 2,08)	0,10 (95 % IC 0,09 a 0,11)	0,63 (95 % IC 0,59 a 0,67)	0,92 (95 % IC 0,87 a 0,95)
Evaluador #8	1,56 (95 % IC 1,36 a 1,76)	0,20 (95 % IC 0,17 a 0,22)	0,59 (95 % IC 0,55 a 0,63)	0,85 (95 % IC 0,79 a 0,90)
Evaluador #9	1,74 (95 % IC 1,54 a 1,94)	0,14 (95 % IC 0,13 a 0,16)	0,61 (95 % IC 0,57 a 0,66)	0,88 (95 % IC 0,83 a 0,92)
Evaluador #10	1,72 (95 % IC 1,52 a 1,92)	0,10 (95 % IC 0,09 a 0,11)	0,61 (95 % IC 0,57 a 0,65)	0,92 (95 % IC 0,87 a 0,95)
Evaluador #11	1,21 (95 % IC 0,93 a 1,49)	0,08 (95 % IC 0,06 a 0,09)	0,53 (95 % IC 0,49 a 0,56)	0,94 (95 % IC 0,85 a 0,98)
Evaluador #12	1,55 (95 % IC 1,35 a 1,75)	0,21 (95 % IC 0,18 a 0,24)	0,59 (95 % IC 0,54 a 0,63)	0,84 (95 % IC 0,78 a 0,89)
Evaluador #13	1,94 (95 % IC 1,74 a 2,14)	0,15 (95 % IC 0,14 a 0,17)	0,64 (95 % IC 0,60 a 0,68)	0,88 (95 % IC 0,83 a 0,92)
Evaluador #14	1,72 (95 % IC 1,52 a 1,92)	0,18 (95 % IC 0,16 a 0,20)	0,61 (95 % IC 0,57 a 0,65)	0,86 (95 % IC 0,81 a 0,90)
Evaluador #15	1,36 (95 % IC 1,13 a 1,59)	0,10 (95 % IC 0,08 a 0,12)	0,55 (95 % IC 0,51 a 0,59)	0,92 (95 % IC 0,85 a 0,96)

\* Los valores de estas evaluaciones corresponden a los obtenidos en solitario, sin apoyo humano o de Koios DS Breast™. IC: intervalo de confianza.

En la publicación de Amir *et al.* 2023 (34) tanto Koios DS Breast™ como el profesional de la radiología presentaron una ratio de falsos negativos del 0 %, interpretando correctamente las 83 lesiones malignas como malignas o posiblemente malignas.

La publicación de Browne *et al.* 2023 (35) presentó el cálculo del VPP tanto para el profesional de la radiología como para Koios DS Breast™. El profesional de la radiología obtuvo los siguientes valores de VPP: categoría BI-RADS 0 0 % (ninguna lesión maligna de las dos evaluadas), categoría BI-RADS 2 0 % (ninguna lesión maligna de las cuatro evaluadas), categoría BI-RADS 3 14 % (7 lesiones malignas de las 50 evaluadas), categoría BI-RADS 4A 21 % (24 lesiones malignas de 113 evaluadas), categoría BI-RADS 4B 41 % (42 lesiones malignas de 101 lesiones evaluadas), categoría BI-RADS 4C 88 % (47 lesiones malignas de 53 lesiones evaluadas), categoría BI-RADS 5 96 % (73 lesiones malignas de 76 lesiones evaluadas) y categoría BI-RADS 6 100 % (4 lesiones malignas de 4 lesiones evaluadas). En cambio, el *software* Koios DS Breast™ presentó unos VPP del 3 % para la categoría de hallazgo benigno (2 nódulos malignos de 52 evaluados), del 9 % para la categoría de hallazgo

probablemente benigno (8 nódulos malignos de 39 evaluados), del 48 % para la categoría de hallazgo sospechoso (88 nódulos malignos de 181 nódulos evaluados) y del 75 % para la categoría de hallazgo maligno (99 nódulos malignos de 131 evaluados).

## Eficacia clínica

La publicación de Berg *et al.* 2021 (18) reportó que tras contar con el apoyo de Koios DS Breast™ los evaluadores radiólogos modificaron significativamente la categoría diagnóstica que habían establecido sin el apoyo de Koios DS Breast™ en aproximadamente una cuarta parte de las lesiones evaluadas. En la modalidad original los evaluadores modificaron el diagnóstico en el 23,2 % de las lesiones, en la modalidad de alta sensibilidad se modificó el diagnóstico del 24 % de los nódulos evaluados y en la modalidad de alta especificidad se modificó el diagnóstico del 26,3 % de las lesiones. La proporción de cambios a una categoría diagnóstica maligna fue superior en la modalidad de alta especificidad de Koios DS Breast™ (42,7 %) que en la modalidad original (29,5 %) o la modalidad de alta sensibilidad (27 %). El cambio diagnóstico que realizaron los evaluadores radiólogos más frecuentemente fue modificar una categoría diagnóstica BI-RADS 4A o superior a una categoría BI-RADS 3 (4,4 % en la modalidad original, 8 % en la modalidad de alta sensibilidad y 7 % en la modalidad de alta especificidad).

La publicación de Browne *et al.* 2023 (35) analizó las 50 lesiones clasificadas como BI-RADS 3 por un radiólogo, y que fueron biopsiadas, determinando que siete eran lesiones malignas (15,4 %) y 43 eran lesiones benignas. Koios DS Breast™ recomendó biopsiar 24 de las 50 lesiones evaluadas, entre las cuales se incluyeron las siete lesiones malignas. Por lo tanto, con la utilización de Koios DS Breast™, se habría reducido el número de biopsias realizadas en lesiones clasificadas como BI-RADS 3 de 50 biopsias a 24, sin dejar de identificar ninguna lesión tumoral.

## Seguridad clínica

Las cuatro publicaciones incluidas en la RS de la literatura existente sobre la tecnología Koios DS Breast™ (18, 33-35) han aportado evidencia sobre la seguridad clínica de Koios DS Breast™.

La publicación de Mango *et al.* 2020 (33) reportó que Koios DS Breast™ clasificó de forma incorrecta un total de siete lesiones tumorales de las 430 lesiones tumorales incluidas (1,6 %). De las siete lesiones tumorales no identificadas como malignas por Koios DS Breast™, dos fueron carcinomas invasivos ductales (28,6 %), cuatro fueron carcinomas ductales no invasivos (57,1 %) y la última un carcinoma mixto ductal y lobular (14,3 %). Koios DS Breast™ consideró 190 lesiones benignas como sospechosas y 42 lesiones benignas como malignas (en total, 232 lesiones benignas mal clasificadas, 49,4 % de las 470 lesiones benignas incluidas).

La publicación de Berg *et al.* 2021 (18) reportó que, de las 88 lesiones malignas, 25 fueron mal clasificadas por Koios DS Breast™ (28,4 %), y 22 (25 %) fueron mal clasificadas por un mínimo de un evaluador radiólogo.

En Amir *et al.* 2023 (34) Koios DS Breast™ interpretó todas las lesiones incluidas en el análisis - que eran todas malignas - como lesiones sospechosas (49 %) o probablemente malignas (51 %). Los profesionales radiólogos sin Koios DS Breast™ también diagnosticaron correctamente el 100 % de las lesiones. Entre las lesiones consideradas como probablemente malignas según Koios DS Breast™ se observó diferencias en la clasificación de lesiones por parte de los profesionales radiólogos según su tamaño, siendo las lesiones más pequeñas clasificadas como BI-RADS 4 (1 cm) y las lesiones más grandes clasificadas como BI-RADS 5 (1,4 cm).

Finalmente, Browne *et al.* 2023 (35) objetivaron que entre las 50 lesiones evaluadas que habían sido clasificadas como BI-RADS 3 por el radiólogo, siete eran lesiones malignas (15,4 %) y 43 eran lesiones benignas. En este conjunto de 50 lesiones, Koios DS Breast™ clasificó correctamente las siete lesiones malignas como sospechosas o malignas (100 %). Además, los autores compararon las lesiones que los profesionales radiólogos o Koios DS Breast™ consideraron como sospechosas de malignidad o malignas con el resultado de la biopsia. Los profesionales radiólogos clasificaron como BI-RADS 4, BI-RADS 5 o BI-RADS 6 un total de 347 lesiones, de las

cuales 190 fueron malignas (54,7 % del total). En comparación, Koios DS Breast™ clasificó como sospechosas o probablemente malignas 312 lesiones, de las cuales 187 fueron efectivamente lesiones malignas (60 %). En este conjunto de lesiones, Koios DS Breast™ clasificó de forma incorrecta 10 lesiones que eran malignas. Las cuatro lesiones clasificadas como BI-RADS 6 por el radiólogo fueron malignas, y fueron asimismo bien clasificadas por Koios DS Breast™.

## Resultados sobre aspectos económicos

La RS de la literatura existente sobre la tecnología Koios DS Breast™ no ha aportado ningún resultado sobre los aspectos económicos de la tecnología evaluada.

## Resultados sobre aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos

### Aspectos organizativos

La RS de la literatura existente sobre la tecnología Koios DS Breast™ no ha aportado ningún resultado sobre los aspectos organizativos de la tecnología evaluada.

### Aspectos sociales

La RS de la literatura existente sobre la tecnología Koios DS Breast™ no ha aportado ningún resultado sobre los aspectos sociales de la tecnología evaluada.

### Aspectos éticos, legales y políticos

La RS de la literatura existente sobre la tecnología Koios DS Breast™ no ha aportado ningún resultado sobre los aspectos éticos, legales y políticos de la tecnología evaluada.

# Impacto de la tecnología

## Limitaciones de la evaluación realizada

La principal limitación observada en la evidencia científica obtenida para evaluar la tecnología Koios DS Breast™ ha sido el diseño de los estudios, ya que ninguno ha considerado factores adicionales como la sintomatología del paciente, su historial clínico u otras pruebas diagnósticas realizadas (analíticas, otras pruebas de imagen...) en la evaluación diagnóstica de los casos analizados. Esto es contrario a lo que un profesional de la radiología se encuentra en su entorno clínico real. En la vida real, el profesional que diagnostica un nódulo mamario en estudio cuenta, además de con las imágenes de la ecografía mamaria realizada, con la información del curso clínico del paciente, incluyendo su edad, datos sobre la sintomatología, el examen visual de la mama (existencia de bultos, secreción por el pezón...), el motivo de realización del estudio (sospecha clínica o cribado), datos analíticos y otros datos diagnósticos que le permiten formar y sustentar su diagnóstico clínico.

Otra limitación observada es la ausencia de estudios en población masculina. A pesar de que el cáncer de mama en hombres solo representa el 1 % de los diagnósticos realizados, algunos estudios sugieren que estos tumores suelen diagnosticarse en estadios más avanzados y de forma más tardía (13). Evaluar la utilidad diagnóstica y pronóstica de tecnologías como Koios DS Breast™ en este grupo poblacional podría ser de interés, así como determinar si podrían ser extrapolables a la población masculina los datos obtenidos en población femenina.

Una tercera limitación ha sido la evaluación de la calidad de la evidencia disponible realizada mediante la herramienta QUADAS-2, mientras no es posible disponer de la versión validada de la herramienta QUADAS-AI (36), que complementa la evaluación de la herramienta QUADAS-2 cuando los estudios a valorar incluyen pruebas diagnósticas basadas en la IA. Para los propósitos de esta ficha se ha realizado un pilotaje de esta herramienta para la valoración del riesgo de sesgo de los cuatro estudios. Se han observado diferencias en la valoración obtenida para el dominio “Selección de muestras (pacientes)” y para el dominio “Prueba índice”, mientras que para el dominio “Prueba de referencia” y para el dominio “Flujo y tiempos” el resultado ha sido comparable con las dos herramientas.

Se han identificado dos publicaciones adicionales sobre el uso de la tecnología (37, 38). Estas publicaciones no han sido incluidas en la síntesis de la evidencia por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, pero se comentan en la sección de la tecnología para complementar la evaluación realizada.

## Impacto en salud

El desarrollo y uso de *softwares* y dispositivos médicos basados en la IA como herramientas de apoyo a la toma de decisiones en el proceso del diagnóstico radiológico mediante ecografía convencional del cáncer de mama puede tener un impacto relevante en la salud de las personas, pero también representa un reto para el sistema de salud. Actualmente, el cáncer de mama es la patología que cuenta con el mayor número de dispositivos médicos aprobados por la FDA y basados en la IA (22). Si nos centramos exclusivamente en la tecnología de la ecografía mamaria, de acuerdo con Villa-Camacho *et al.*, en una revisión del año 2023 (39), además de Koios DS Breast™ (Koios Medical), existen otros tres dispositivos médicos basados en la IA, aprobados por la FDA y disponibles comercialmente: S-Detect (Samsung Medison Company) (40), QVCAD (QView Medical) y BU-CAD (TaiHao Medical). Este hecho es indicativo de que nos encontramos delante de una tecnología emergente y en crecimiento.

La revisión de la evidencia científica disponible hasta el momento sobre Koios DS Breast™ ha aportado un total de cuatro publicaciones científicas, si bien la publicación de mayor interés para esta ficha de evaluación es la de Browne *et al.* 2023 (35), por tratarse de la única publicación desarrollada en España. El riesgo de sesgo de las publicaciones evaluadas ha sido generalmente alto en el dominio de “Selección de muestras”, y bajo en los otros

tres dominios evaluados. No se han identificado inquietudes destacables sobre la aplicabilidad de la evidencia obtenida, exceptuando la aplicabilidad de la prueba índice en Berg *et al.* 2021 (18). De las cuatro publicaciones localizadas, una explicita haber recibido financiación de Koios Medical, la empresa matriz de la tecnología evaluada. En las cuatro publicaciones se ha evaluado el uso de Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo a la decisión en comparación con la evaluación en solitario de los evaluadores humanos. Los evaluadores de las publicaciones incluidas han sido profesionales de la radiología, si bien en Mango *et al.* 2020 (33) además de 11 profesionales de la radiología, se incluyeron también dos profesionales de la cirugía mamaria y dos profesionales de la ginecología. En las cuatro publicaciones se ha contado con un marco de referencia para la determinación de la benignidad o malignidad de los nódulos mamarios evaluados, que ha sido el resultado del informe de patología en muestra de tejido de la lesión o bien el diagnóstico clínico recibido tras un seguimiento de la lesión de un mínimo de 12 meses con ecografía mamaria.

La evaluación de la utilidad diagnóstica de la tecnología Koios DS Breast™ ha sido realizada mediante el análisis de parámetros de confiabilidad, validez diagnóstica, eficacia clínica y seguridad clínica.

Respecto a la confiabilidad de la tecnología Koios DS Breast™, la evidencia ha sido limitada, obteniéndose solo datos de la publicación de Mango *et al.* 2020 (33). En esta publicación se objetivó una confiabilidad alta de Koios DS Breast™, ya que el grado de acuerdo de los evaluadores fue superior cuando utilizaban Koios DS Breast™; asimismo los evaluadores profesionales presentaron menor variación intraevaluador cuando contaron con el apoyo de Koios DS Breast™, modificando en menor proporción la categoría diagnóstica de BI-RADS otorgada inicialmente al caso cuando valoraban en dos ocasiones las mismas imágenes de ecografía mamaria.

Respecto a la validez diagnóstica de la tecnología Koios DS Breast™, se han obtenido diversos resultados reseñables. Respecto a la sensibilidad y especificidad de la tecnología, sobre la base de los datos de Mango *et al.* 2020 (33) y Amir *et al.* 2023 (34), la sensibilidad de un evaluador profesional con Koios DS Breast™ es igual o superior a la sensibilidad de los evaluadores sin Koios DS Breast™, sin embargo, es necesario resaltar que el hecho que la evidencia científica localizada haya presentado un riesgo de sesgo elevado en el ámbito de la selección de las muestras (pacientes) podría sobreestimar los resultados de sensibilidad obtenidos. La especificidad de Koios DS Breast™ ha sido evaluada exclusivamente en Mango *et al.* 2020 (33), observándose que los evaluadores humanos presentaban mejor especificidad con el apoyo de Koios DS Breast™, si bien no se aportó ningún análisis estadístico que permitiera determinar si existía alguna diferencia estadísticamente significativa.

El cálculo de la abcROC ha sido realizado en las publicaciones de Mango *et al.* 2020 (33) y Berg *et al.* 2021 (18). En la primera, los autores concluyeron que los evaluadores humanos con el apoyo de Koios DS Breast™ mostraron mejor abcROC que si no contaban con Koios DS Breast™, sin embargo, es destacable que, de acuerdo con los autores, Koios DS Breast™ en solitario todavía presentaba un resultado ligeramente mejor. Si bien es cierto que, en los tres casos, la validez diagnóstica de la evaluación realizada sería buena, pero no podemos considerarla muy buena por no alcanzar un valor de 0,90 o superior en la abcROC (41). En la segunda publicación, de Berg *et al.* 2021 (18) se evaluó la abcROC de Koios DS Breast™ en solitario, de los evaluadores profesionales en solitario y de los evaluadores profesionales con el apoyo de Koios DS Breast™. Además, debe tenerse en cuenta que en esta publicación se utilizaron tres modalidades de Koios DS Breast™. Como solo la original está disponible comercialmente, los resultados más relevantes para esta ficha de evaluación son los correspondientes a esta modalidad. Los autores observaron que el uso de Koios DS™ Breast en su modalidad original no mejoró de forma significativa la abcROC de los evaluadores profesionales respecto a no utilizarlo, alcanzando en ambos casos un valor de abcROC de 0,82, lo que correspondería a una validez diagnóstica buena. En cambio, el uso de Koios DS Breast™ en las modalidades con alta sensibilidad y con alta especificidad sí impactó de forma significativa en la abcROC que presentaron los profesionales. Este resultado es de interés porque sugiere que la tecnología Koios DS Breast™ podría no haber desarrollado todavía todo su potencial. El equipo autor no ha podido determinar si existe la posibilidad que estas modalidades actualmente experimentales se encuentren en comercialización en los próximos años. Otro aspecto relevante para valorar el impacto en salud de Koios DS Breast™ es el apuntado por los autores (18) respecto al análisis de lesiones o masas circunscritas y ovaladas. Este tipo de lesiones presentan muy frecuentemente un aspecto de lesión benigna, sin embargo, una proporción de las mismas son malignas y, además, generalmente con un perfil agresivo. De hecho, de acuerdo con los datos del ensayo ACRIN 6666, hasta el 14,1 % de estas lesiones pueden ser consideradas como complejas debido a su morfología (42). Para determinar la malignidad de este tipo de lesiones, además de valorar las imágenes radiológicas, es especialmente importante

la evaluación global del estado del paciente, como observar si el nódulo muestra crecimiento en un período corto de tiempo o valorar si existe adenopatía en la axila. En su publicación, Berg *et al.* 2021 (18) observaron que tanto la precisión diagnóstica de los profesionales como la de Koios DS Breast™ en la modalidad original en este tipo de nódulos mamarios fueron limitadas. Sin embargo, la precisión diagnóstica de los profesionales mejoró significativamente al utilizar Koios DS Breast™ con las modalidades de alta sensibilidad y alta especificidad. Debido a que Koios DS Breast™ reconoce frecuentemente este tipo de lesiones como benignas, la precisión diagnóstica de la tecnología en este contexto podría ser limitada. Otra evidencia científica también apunta a que la precisión diagnóstica de Koios DS Breast™ depende del tipo de nódulo mamario evaluado. Una comunicación científica en un simposio realizada por Gao, Y. (43) reportó que Koios DS Breast™ mostró peor precisión diagnóstica al evaluar lesiones ovaladas o anecoicas, mientras que su precisión diagnóstica fue superior a la de los evaluadores profesionales al valorar lesiones con márgenes irregulares, lesiones hipoecoicas y lesiones con cambios fibroquísticos.

Finalmente, respecto a la validez diagnóstica de Koios DS Breast™, en tres publicaciones se obtuvieron resultados de RPP, RPN, VPP o VPN. En Mango *et al.* 2020 (33) Koios DS Breast™ en solitario presentó una RPP superior a la de 14 de los 15 evaluadores profesionales, es decir, que demostró un buen resultado en términos de recomendar biopsia en una lesión maligna. Es importante destacar que se observaron valores de RPP heterogéneos entre los evaluadores profesionales. Esto podría explicarse por la inclusión de tres perfiles profesionales distintos como evaluadores (radiólogos/as, ginecólogos/as y cirujanos/as), si bien no es posible determinar a qué tipo de profesional correspondieron los valores más elevados de RPP. La RPN de Koios DS Breast™ fue inferior a la de todos los evaluadores profesionales, y respecto al VPP y VPN, los autores no reseñaron diferencias estadísticamente significativas. Por su parte, Amir *et al.* 2023 (34) reportaron la misma ratio de falsos negativos en los evaluadores profesionales tanto si utilizaban Koios DS Breast™ como si no hacían uso de la tecnología. Sin embargo, debe precisarse que en esta publicación los 83 casos evaluados fueron lesiones malignas, lo que se aleja de la práctica clínica habitual, en la que predominarán las lesiones benignas. Finalmente, en Browne *et al.* 2023 (35) se observó que Koios DS Breast™ en solitario presentó un VPP inferior al de los evaluadores profesionales, si bien desconocemos si la diferencia entre valores fue estadísticamente significativa. Koios DS Breast™ presentó un VPP del 75 % para la categoría de hallazgo probablemente maligno, mientras que los evaluadores profesionales, en su categoría equivalente según la clasificación diagnóstica BI-RADS (BI-RADS 4C o 5), obtuvieron un VPP del 88 % en la categoría BI-RADS 4C y del 96 % en la categoría BI-RADS 5.

Globalmente, puede considerarse que la validez diagnóstica de Koios DS Breast™, basándose en la evidencia científica localizada, es igual o ligeramente superior a la de los evaluadores profesionales en términos de sensibilidad y abcROC. En cambio, se ha obtenido evidencia contradictoria en términos de VPP. La evidencia científica respecto a la confiabilidad, el RPP, RPN y VPN fue muy limitada, obteniéndose solo datos de una única publicación.

En cuanto a la evaluación de la eficacia clínica de Koios DS Breast™, los desenlaces en salud más destacables serían determinar un incremento del número de casos con detección precoz de cáncer de mama y que pudiera observarse una reducción en el número de biopsias realizadas en lesiones mamarias benignas al contar con Koios DS Breast™ como herramienta de soporte. No se ha localizado evidencia científica suficiente para poder dar respuesta a este primer desenlace. Para ello, sería necesario contar con estudios prospectivos en un entorno clínico real y con un tiempo de seguimiento suficiente. Sin embargo, de acuerdo con los datos de Browne *et al.* 2023 (35), que es la publicación realizada en España, podría verse un impacto en salud relevante en los casos clínicos cuya categoría diagnóstica es BI-RADS 3 o BI-RADS 4A. En esta publicación, de los 50 casos clasificados como BI-RADS 3 y que fueron biopsiados por decisión clínica, solo siete correspondían a un cáncer de mama. Koios DS Breast™ recomendó biopsia en un total de 24 casos de los 50 analizados (48 %). Los 24 casos correspondieron a los siete casos malignos y a 17 casos más que fueron falsos positivos, presentando una tasa de detección de lesiones benignas en este subgrupo de casos del 60 % (26 de 43 lesiones). Si se hubiera seguido la recomendación diagnóstica de Koios DS Breast™, se habría evitado el 52 % de las biopsias realizadas, sin dejar ni un solo cáncer por diagnosticar. Por otro lado, en Berg *et al.* 2021 (18) los autores observaron que, tras contar con Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo a la decisión, los evaluadores profesionales modificaban el diagnóstico que habían establecido previamente en una cuarta parte de los casos. El cambio diagnóstico más frecuente fue pasar de una categoría diagnóstica BI-RADS 4A o superior a una categoría diagnóstica de

BI-RADS 3, es decir, que con el soporte de Koios DS Breast™, los evaluadores profesionales cambiarían el manejo diagnóstico de estos nódulos, pasando de recomendar realizar una biopsia de la lesión a recomendar seguimiento a corto plazo, sin biopsia de la lesión. Se han localizado tres comunicaciones científicas a congresos y simposios que han reportado resultados similares, observándose una reducción de biopsias benignas con el uso de Koios DS Breast™ del 12,6 % (44), del 37 % (45) y del 65,2 % (43), respectivamente. Si estos resultados se replicaran de forma general en el contexto asistencial del SNS - aspecto que debe determinarse aún -, el uso de Koios DS Breast™ podría suponer dejar de realizar una cifra significativa de biopsias en lesiones benignas. La reducción de biopsias benignas podría tener un impacto sustancial en la salud de la población, incrementando la resolución diagnóstica y reduciendo significativamente el tiempo transcurrido hasta disponer de un diagnóstico definitivo. Sin embargo, debe considerarse que la realización de una biopsia de mama es un procedimiento poco invasivo y asociado a una tasa de complicaciones muy baja incluso en pacientes con tratamientos anticoagulantes, por lo que la reducción de biopsias solo tendría un impacto favorable en la salud de la población de poder demostrarse de manera sostenida que ningún tumor dejaría de ser diagnosticado por evitar una biopsia de tejido mamario.

Respecto a la evaluación de la seguridad clínica de Koios DS Breast™, la evidencia científica disponible parece sugerir que Koios DS Breast™ es efectivo en la discriminación de lesiones mamarias malignas. Por ejemplo, en Mango *et al.* 2020 (33) se reportó que Koios DS Breast™ clasificó incorrectamente menos del 2 % de lesiones tumorales incluidas. En Berg *et al.* 2021 (18) Koios DS Breast™ clasificó incorrectamente 25 de 88 lesiones malignas (28 %), 22 de las cuales también fueron clasificadas incorrectamente por un mínimo de uno de los nueve evaluadores participantes en el estudio. En Amir *et al.* 2023 (34) Koios DS Breast™ diagnosticó correctamente todas las lesiones malignas incluidas en el estudio. Además, los autores observaron que entre las lesiones que Koios DS Breast™ clasificaba como lesiones probablemente malignas (equivalente a las categorías diagnósticas BI-RADS 4C y BI-RADS 5), los evaluadores profesionales tendían a considerar las lesiones más pequeñas como BI-RADS 4, y como BI-RADS 5 las lesiones más grandes. Este resultado sugiere que Koios DS Breast™ podría ser especialmente útil en la evaluación de lesiones de menor tamaño. Y en Browne *et al.* 2023 (35) Koios DS Breast™ detectó correctamente el 94,9 % de las lesiones malignas (187 de 197).

El equipo autor quiere reseñar también los resultados de dos publicaciones adicionales, una de Berg *et al.* 2023 (38) y otra de Barinov *et al.* 2019 (37), ya que a pesar de no cumplir los criterios de inclusión y exclusión definidos en esta ficha de evaluación, aportan resultados que pueden ayudar a contextualizar la evaluación de Koios DS Breast™. Aunque dichos aspectos pueden ser considerados organizativos, el equipo autor ha valorado incluirlos en esta sección por su posible impacto en la salud. Koios DS Breast™ está diseñado para actuar como un *software* de apoyo a la toma de decisiones de forma secuencial, es decir que el profesional sanitario valora primero la imagen de la ecografía mamaria sin Koios DS Breast™, determina una categoría diagnóstica según la clasificación de BI-RADS y luego activa Koios DS Breast™ para visualizar el diagnóstico de la tecnología, modificando el diagnóstico previo si así lo considera. Sin embargo, la publicación de Barinov *et al.* 2019 (37) exploró una segunda manera de realizar la evaluación, en la cual el profesional sanitario visualiza a la vez la imagen de la ecografía mamaria y el resultado de Koios DS Breast™ para emitir su diagnóstico. De acuerdo con los resultados presentados por Barinov *et al.* 2019 (37), los evaluadores profesionales presentaron mejor validez diagnóstica si realizaban la evaluación simultánea que si realizaban una evaluación secuencial. Si bien no se ha obtenido más evidencia científica al respecto, es posible que estos resultados se repliquen en un entorno clínico real. Entre los motivos que lo explicarían podríamos destacar, como también apuntan Browne *et al.* (35), no solo que el profesional pueda presentar resistencia al cambio una vez tomada una decisión diagnóstica, sino también a la imposibilidad que tiene de cuestionar una decisión diagnóstica a Koios DS Breast™ ni contrastar su opinión con la del *software* para entender la disparidad de criterios<sup>3</sup>. Este aspecto podría ser todavía más relevante en profesionales con poca experiencia, para los cuales disponer a la vez de toda la información podría ayudar a la toma de decisiones diagnósticas.

Por otro lado, Berg *et al.* 2023 (38) quisieron evaluar el funcionamiento de Koios DS Breast™ en un escenario de bajos recursos económicos para el diagnóstico del cáncer de mama. Los autores observaron que la validez diagnóstica de Koios DS Breast™ podría depender de la calidad de la imagen ecográfica proporcionada.

---

<sup>3</sup> Este aspecto guarda relación con la paradoja de la caja negra, que se comenta en la sección VI.4.

Según sus datos, Koios DS Breast™ presentaría una especificidad significativamente menor si las imágenes de nódulos mamarios a analizar son obtenidas mediante ecógrafos de bajo coste, en comparación con las imágenes obtenidas mediante ecógrafos estándar, indicando que la calidad de la imagen ecográfica mamaria impacta en la capacidad de la tecnología de discriminar lesiones benignas. También reportaron que Koios DS Breast™ detectó correctamente el 95 % de las lesiones malignas, independientemente de la calidad de la imagen ecográfica (obtenida mediante ecógrafo de bajo coste o mediante ecógrafo convencional). En cambio, la correcta discriminación de lesiones benignas fue significativamente más baja si las imágenes evaluadas habían sido obtenidas mediante ecógrafos de bajo coste (48 %) que si habían sido obtenidas mediante ecógrafo convencional (79 %). En relación con el tipo de ecógrafo utilizado y la formación del personal que toma las imágenes ecográficas, Berg *et al.* 2023 (38) han observado una reducción significativa de la validez diagnóstica de Koios DS Breast™ en imágenes ecográficas obtenidas mediante ecógrafos de bajo coste en comparación con las imágenes ecográficas obtenidas mediante ecógrafos convencionales, si las imágenes eran obtenidas por profesionales no formados. En cambio, si las imágenes ecográficas eran realizadas por un profesional radiólogo, la validez diagnóstica era similar, independientemente del tipo de ecógrafo. Además, al considerar solo imágenes ecográficas tomadas con ecógrafos de bajo coste, Koios DS Breast™ también presentaba mejor validez diagnóstica si las imágenes habían sido tomadas por un profesional radiólogo. Estos hallazgos sugieren que podría ser más relevante centrar esfuerzos y recursos en la formación del personal que realiza la toma de imágenes ecográficas que en el material ecográfico. Considerando el escenario de bajos recursos evaluados, estos resultados sugieren que Koios DS Breast™ podría ser de especial utilidad en países con sistemas de salud más limitados. En el contexto de España, podría ser interesante valorar si el uso de Koios DS Breast™ podría ser de interés en zonas rurales y con menor densidad de población como herramienta de despistaje clínico de primera línea. De replicarse estos resultados en el contexto del sistema nacional de salud de España (SNS), Koios DS Breast™ podría ayudar a reducir desplazamientos hacia el centro asistencial de referencia, con un riesgo limitado de dejar un cáncer de mama por diagnosticar.

## Impacto económico de la tecnología

La RS de la literatura científica no ha permitido identificar evidencia científica sobre el impacto económico de Koios DS Breast™. Este aspecto constituye, en consecuencia, una laguna de conocimiento que debe abordarse en futuros estudios, cuyo diseño deseable sería un análisis de impacto presupuestario, seguido de un análisis de coste-efectividad y/o coste-utilidad, en función de los datos disponibles en el SNS.

Koios Medical ha proporcionado una estimación del impacto económico de la tecnología en EE. UU. Según estiman, el uso de Koios DS Breast™ podría evitar la realización de 396.800 biopsias de tejido mamario (de un total de 1.600.000 biopsias anuales, el 24,8 %), así como detectar 3.412 tumores de mama que no habrían sido detectados mediante otros métodos diagnósticos. Estos resultados permitirían un ahorro de costes de 878.000.000 USD. El equipo autor no dispone de suficientes datos para poder extrapolar estos cálculos al SNS.

## Impacto organizativo, social, ético, legal y político de la implantación de la tecnología

Aunque la RS de la literatura no ha permitido identificar resultados sobre aspectos organizativos, sociales, éticos, legales o políticos derivados de la implementación de Koios DS Breast™, deben considerarse algunos aspectos adicionales para complementar la evaluación de Koios DS Breast™ realizada.

Primeramente, debemos resaltar que, en el ámbito organizativo, de confirmarse un impacto significativo de Koios DS Breast™ en la reducción de biopsias benignas (35), podría observarse una reducción del tiempo a invertir por los profesionales en el proceso diagnóstico. Este aspecto es una laguna de conocimiento que debería considerarse en futuros estudios, para determinar si la implementación de Koios DS Breast™ permitiría centrar más esfuerzos y tiempo de los profesionales en los casos susceptibles de ser malignos, reduciendo la carga de trabajo asociado a casos benignos.

Seguidamente, existen diversos aspectos éticos de gran relevancia al considerar el uso de herramientas basadas en la IA en radiología (46). El principal aspecto ético - y también legal y político - a considerar en el uso de una herramienta basada en la IA para el diagnóstico médico es la paradoja de la caja negra o *black-box dilemma* (46). Esta paradoja se basa en el hecho que cualquier herramienta basada en el uso de la IA puede tomar decisiones que el ser humano no es capaz de entender. Los métodos de aprendizaje de la IA son tan complejos que, en ocasiones, ni los propios programadores de los sistemas son capaces de descifrar los motivos que han llevado al sistema a emitir un determinado resultado. En el caso de los sistemas de apoyo a la decisión como Koios DS Breast™, además, el uso de estas herramientas genera como paradoja que una vez el profesional evaluador emite un diagnóstico, si la herramienta basada en la IA emite el diagnóstico contrario o un diagnóstico contradictorio, el profesional evaluador no puede cuestionarle a la herramienta su decisión (35), mientras que sí podría hacerlo con un segundo evaluador humano. La consecuencia más inmediata de la paradoja de la caja negra es que puede generar una falta de confianza en el dispositivo médico, tanto entre los profesionales como entre los pacientes. Por lo tanto, se hace imprescindible que los sistemas basados en la IA como Koios DS Breast™ trabajen en la dirección de garantizar la transparencia de los datos y procesos (46). Otro aspecto ético que debe considerarse en los dispositivos basados en la IA es el sesgo en los datos utilizados para la generación y entrenamiento del dispositivo (46). Según la empresa matriz, Koios DS Breast™ ha sido entrenado mediante conjuntos de datos procedentes de más de 45 instituciones de todo el mundo, sin embargo, los detalles exactos de dichos conjuntos de datos son confidenciales y se desconocen. Por ello, no es posible descartar la existencia de un sesgo de selección en los conjuntos de datos que han permitido el entrenamiento del dispositivo y que pudiera afectar a la validez diagnóstica de Koios DS Breast™ en determinados pacientes. La evaluación preliminar de la calidad de la evidencia que hemos realizado mediante la herramienta QUADAS-AI (36) también nos ha permitido identificar este riesgo. Un tercer aspecto ético que debe ser abordado en este tipo de tecnologías es la responsabilidad en la toma de decisiones apoyada por un dispositivo médico basado en la IA. Surgen dudas éticas y legales respecto a quién debería asumir la responsabilidad de un diagnóstico incorrecto que derivara en un desenlace grave para el paciente (46). Así, en el caso de un diagnóstico incorrecto realizado mediante el uso de Koios DS Breast™ como experto en segunda opinión, ¿sería responsable el profesional, la empresa matriz o el centro asistencial que adquiere el dispositivo médico? Según la regulación europea de dispositivos médicos (47), un dispositivo médico debe llevar asociada una legislación de responsabilidad del producto. Sin embargo, en el momento actual de implementación de la tecnología, la decisión final sigue recayendo en el profesional asistencial que valora el caso con Koios DS Breast™. Finalmente, deben valorarse las implicaciones éticas y sociales de las decisiones diagnósticas tomadas en un paciente. Tal y como Browne *et al.* (35) apuntan en su publicación, en la actualidad existen una serie de cuestiones éticas, sociales y de responsabilidad médica que implican que si un profesional diagnostica un caso como BI-RADS 4B, BI-RADS 4C o BI-RADS 5 y considera necesario realizar una biopsia de la lesión, esta deba realizarse, independientemente del resultado diagnóstico de Koios DS Breast™. Es cierto, sin embargo, que de existir mayor evidencia científica sobre la validez diagnóstica de Koios DS Breast™ en un futuro, este aspecto podría verse modificado. También debe considerarse el hecho que irán surgiendo nuevas versiones de la tecnología, y que deberá determinarse como se realizará el aprendizaje y actualización de los profesionales cuando la tecnología se encuentre más extendida en el sistema de salud.

Para finalizar, deben realizarse dos consideraciones a nivel legal y político. Una es sobre los mecanismos de evaluación seguidos para certificar los dispositivos médicos basados en la IA. Koios DS Breast™ ha recibido aprobación de la FDA mediante la certificación 510(k). Tal y como apuntan Retson *et al.* (20) y Gowda *et al.* (48), la certificación 510(k) de la FDA presenta limitaciones genéricas en la evaluación de dichos dispositivos. Esta vía de certificación requiere demostrar equivalencia a un dispositivo médico aprobado previamente. Como consecuencia, dispositivos médicos basados en la IA podrían ser aprobados sin necesidad de superar los mismos requisitos que el dispositivo médico original al que demuestran equivalencia, y, por otro lado, el aprendizaje continuo de un dispositivo médico podría llevarlo a dejar de demostrar equivalencia a un dispositivo médico anterior, quedando fuera de esta vía regulatoria. La segunda consideración legal y política a realizar es sobre la necesidad de que legislación y avances tecnológicos y científicos basados en la IA avancen al mismo ritmo, proporcionando confianza en un ámbito en permanente desarrollo (48).

# Difusión e introducción esperada de la tecnología

La tecnología Koios DS Breast™ puede considerarse una tecnología nueva, cuya implantación en España es limitada. Actualmente, hemos podido identificar que se está utilizando en diez centros asistenciales de España, distribuidos en cinco CCAA: Comunidad de Madrid, Cataluña, Castilla y León, Comunidad Foral de Navarra y Andalucía. Además, la compañía de centros diagnósticos privada Affidea, con presencia en siete CCAA (Andalucía, Asturias, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valencia, Comunidad de Madrid y Murcia), y el Grupo Recoletas, con presencia en Valladolid, Cuenca, Palencia, Segovia, Ponferrada, Burgos y Zamora, también la han incorporado la tecnología a su cartera de servicios. Sin embargo, según ha informado la industria distribuidora, el *software* Koios DS Breast™ ya está disponible dentro del nomenclátor de las compañías financiadoras de salud privadas, lo que se espera que acelere su adopción en el sector sanitario privado. Además, miembros de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) son concedores de la tecnología, lo que también puede incrementar la tasa de difusión de la tecnología en el sistema de salud.

# Investigación en curso y recomendaciones

## Investigación en curso

La búsqueda de estudios y ensayos en marcha fue realizada por el documentalista (RP) en la base de datos de *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) el día 25 de septiembre de 2023 y aportó un total de dos resultados. Ninguno de los dos estudios en marcha cumplió los criterios de selección detallados en el **Anexo 2**.

## Guías y directrices

En el contexto del SNS de España, la principal guía clínica para el manejo diagnóstico de pacientes con nódulos mamarios es la 4.<sup>a</sup> edición del Manual de Práctica Clínica en Senología de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, del año 2019 (17). Se remite al lector a la sección **Tecnología complementaria o alternativa al uso actual**, donde se detallan los detalles de la guía clínica.

# Puntos clave

- Se ha desarrollado una revisión sistemática de la literatura científica sobre la utilidad de la tecnología, así como aspectos económicos, organizativos, sociales, éticos, legales y políticos asociados a su implementación y que ha permitido identificar cuatro publicaciones científicas sobre la tecnología Koios DS Breast™, tres desarrolladas en EE. UU. y una en España. Todas han presentado un diseño retrospectivo.
- La calidad de las publicaciones incluidas ha sido evaluada mediante la herramienta QUADAS-2, que ha permitido determinar que la probabilidad de sesgo ha sido elevada en el dominio “Selección de muestras (pacientes)”, y baja para los dominios: “Prueba índice”, “Prueba de referencia” y “Flujos y tiempos”. No se han identificado inquietudes significativas sobre la aplicabilidad a la pregunta de investigación de la evidencia científica evaluada.
- Las cuatro publicaciones científicas incluidas han presentado resultados sobre la utilidad de la tecnología, ya sea sobre su confiabilidad, validez diagnóstica, eficacia o seguridad clínica. No se ha localizado evidencia científica directa sobre el impacto económico, ni sobre aspectos organizativos, sociales, éticos, legales o políticos.
- Se ha identificado como principal limitación de la evidencia científica disponible el uso de diseños retrospectivos que no incorporan todos los aspectos de un entorno clínico real y la falta de evidencia científica directa en otros dominios relevantes.
- Respecto a la validez diagnóstica de la tecnología, se ha observado que la sensibilidad y la abcROC de un evaluador es superior o igual con el uso de Koios DS Breast™, sin embargo, el elevado riesgo de sesgo relacionado con la selección de los pacientes podría haber sobreestimado los resultados de utilidad diagnóstica. La validez diagnóstica de la tecnología se ha mostrado variable según el tipo de nódulo mamario evaluado, disminuyendo en el caso de lesiones circunscritas, ovaladas o anecoicas; y según el tipo de versión del *software*.
- El impacto clínico más relevante en salud de la implementación Koios DS Breast™ podría ser la reducción del número de biopsias benignas realizadas. Respecto a la seguridad clínica, la tecnología parece clasificar mejor las lesiones malignas que las lesiones benignas evaluadas.
- Existen consideraciones relevantes sobre aspectos éticos y legales ligados a la implementación en el SNS de una herramienta basada en la IA como Koios DS Breast™.
- Son necesarios estudios adicionales de validación clínica en entornos clínicos reales que evalúen la utilidad diagnóstica de Koios DS Breast™ como herramienta de apoyo a la decisión en el diagnóstico de nódulos mamarios y su impacto real en el proceso asistencial y en la salud de la población diana.
- Se requiere información adicional para poder evaluar el posible impacto económico de la implementación de Koios DS Breast™ en el SNS. Futuros estudios deberían valorar el impacto presupuestario y el coste-efectividad o coste-utilidad de la implementación de la tecnología.

# Bibliografía

1. D'Orsi CJ, Sickles EA. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th ed. 2013.
2. Naeem M, Zulfikar M, Ballard DH, Billadello L, Cao G, Winter A, Lowdermilk M. "The unusual suspects"-Mammographic, sonographic, and histopathologic appearance of atypical breast masses. Clin Imaging. 2020;66:111-20.
3. Bodine AM, Holahan B, Mixon A. Benign Breast Conditions. J Am Osteopath Assoc. 2017;117(12):755-60.
4. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;40(3):459-73.
5. [Centros para el control y la prevención de enfermedades \(CDC\). ¿Qué es el cáncer de mama? \[Internet\].](#) EE. UU.: Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC); 2022 [consultado 22 de enero de 2024].
6. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017;389(10074):1134-50.
7. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52.
8. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.
9. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim HA, Jr., et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). Breast. 2014;23(3):209-20.
10. Peccatori FA, Pup LD, Salvagno F, Guido M, Sarno MA, Revelli A, et al. Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2012;7(3):197-202.
11. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Lancet Oncol. 2012;13(4):e148-60.
12. [Breastcancer.org. Cáncer de mama en hombres \[Internet\].](#) Philadelphia: Breastcancer.org; 2022 [consultado 13 de marzo de 2023].
13. Giordano SH. Breast Cancer in Men. N Engl J Med. 2018;378(24):2311-20.
14. [MedlinePlus en español. Cáncer de seno en el hombre \[Internet\].](#) Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); 2021 [consultado 13 de marzo de 2023].
15. [ECIS-European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020 \[Internet\].](#) European Union: ECIS - European Cancer Information System; 2023 [consultado 23 de junio de 2023].
16. [Ministerio de Sanidad. Programa de cribado de cáncer de mama \[Internet\].](#) Madrid: Ministerio de Sanidad,; [consultado 21 de junio de 2023].
17. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología 2019, 4a edición 2019.

18. Berg WA, Gur D, Bandos AI, Nair B, Gizienski T-A, Tyma CS, et al. Impact of Original and Artificially Improved Artificial Intelligence–based Computer-aided Diagnosis on Breast US Interpretation. *Journal of Breast Imaging*. 2021;3(3):301-11.
19. Grimm LJ. Radiomics: A Primer for Breast Radiologists. *Journal of Breast Imaging*. 2021;3(3):276-87.
20. Retson TA, Eghtedari M. Computer-Aided Detection/Diagnosis in Breast Imaging: A Focus on the Evolving FDA Regulations for Using Software as a Medical Device. *Current Radiology Reports*. 2020;8(6).
21. [IBM. What is artificial intelligence \(AI\)? \[Internet\]](#). 2023 [consultado 28 de noviembre de 2023].
22. Lyell D, Coiera E, Chen J, Shah P, Magrabi F. How machine learning is embedded to support clinician decision making: an analysis of FDA-approved medical devices. *BMJ Health Care Inform*. 2021;28(1).
23. [U.S Food & Drug Administration. 510\(k\) Premarket Notification K190442 \[Internet\]](#). 2019 [consultado 29 de junio de 2023].
24. Jiang Y, Edwards AV, Newstead GM. Artificial Intelligence Applied to Breast MRI for Improved Diagnosis. *Radiology*. 2021;298(1):38-46.
25. [U.S Food & Drug Administration. Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data in Premarket Notification \(510\(k\)\) Submissions \[Internet\]](#). 2022 [consultado 29 de junio de 2023].
26. [Sociedad Española de Oncología Médica. Día Mundial Cáncer de Mama | La incidencia de cáncer de mama en España aumenta y supone el 28,9% del total de cánceres en las mujeres, y desciende la mortalidad \[Internet\]](#). Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2022 [consultado 27 de junio de 2023]
27. [Red Española de Registros de Cáncer \(REDECAN\). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2023 \[Internet\]](#). Madrid: REDECAN; [consultado 23 de junio de 2023].
28. Blandy O, Tadwalkar S, Isherwood A. The epidemiology of male breast cancer in eight high-income european countries. *ISPOR: EPH1912022*.
29. [EUROSTAT. Cancer statistics - specific cancers \[Internet\]](#). European Union: EUROSTAT; 2022 [consultado 23 de junio de 2023].
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003583.
31. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
32. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*. 2015;18(1).
33. Mango VL, Sun M, Wynn RT, Ha R. Should We Ignore, Follow, or Biopsy? Impact of Artificial Intelligence Decision Support on Breast Ultrasound Lesion Assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1445-52.
34. Amir T, Coffey K, Sevilimedu V, Fardanesh R, Mango VL. A role for breast ultrasound Artificial Intelligence decision support in the evaluation of small invasive lobular carcinomas. *Clin Imaging*. 2023;101:77-85.

35. Browne JL, Pascual MÁ, Perez J, Salazar S, Valero B, Rodriguez I, et al. AI: Can It Make a Difference to the Predictive Value of Ultrasound Breast Biopsy? *Diagnostics*. 2023;13(4):811.
36. Sounderajah V, Ashrafian H, Rose S, Shah NH, Ghassemi M, Golub R, et al. A quality assessment tool for artificial intelligence-centered diagnostic test accuracy studies: QUADAS-AI. *Nat Med*. 2021;27(10):1663-5.
37. Barinov L, Jairaj A, Becker M, Seymour S, Lee E, Schram A, et al. Impact of Data Presentation on Physician Performance Utilizing Artificial Intelligence-Based Computer-Aided Diagnosis and Decision Support Systems. *J Digit Imaging*. 2019;32(3):408-16.
38. Berg WA, Lopez Aldrete AL, Jairaj A, Ledesma Perea JC, Garcia CY, McClennan RC, et al. Toward AI-supported US Triage of Women with Palpable Breast Lumps in a Low-Resource Setting. *Radiology*. 2023;307(4):e223351.
39. Villa-Camacho JC, Baikpour M, Chou S-HS. Artificial Intelligence for Breast US. *Journal of Breast Imaging*. 2023;5(1):11-20.
40. Park HJ, Kim SM, La Yun B, Jang M, Kim B, Jang JY, et al. A computer-aided diagnosis system using artificial intelligence for the diagnosis and characterization of breast masses on ultrasound: Added value for the inexperienced breast radiologist. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14146.
41. Martínez Pérez JA, Pérez Martin PS. La curva ROC. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2023;49(1).
42. Berg WA, Sechtin AG, Marques H, Zhang Z. Cystic breast masses and the ACRIN 6666 experience. *Radiol Clin North Am*. 2010;48(5):931-87.
43. Gao Y. Can an Artificial Intelligence Decision Aid Decrease False Positive Breast Biopsies? *SBI ACR Breast Imaging Symposium 2020; Denver, CO, USA2020*.
44. Mango VL, Coffey KM, Barinov L, Richard SH. Decreasing Benign Breast Ultrasound Biopsies: Prospective Use of AI Decision Support. *RSNA Scientific Assembly and Annual Meeting 20202020*.
45. Cavallo J. AI Analysis of Ultrasound Images Could Decrease Benign Breast Biopsies. *Retrospective Study of Biopsied BI-RADS 4 and 5 Lesions. SBI ACR Breast Imaging Symposium 2020; Denver, CO, USA2020*.
46. Brady AP, Neri E. Artificial Intelligence in Radiology-Ethical Considerations. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4).
47. Consolidated text: Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. 2023.
48. Gowda V, Kwaramba T, Hanemann C, Garcia JA, Barata PC. Artificial Intelligence in Cancer Care: Legal and Regulatory Dimensions. *Oncologist*. 2021;26(10):807-10.
49. [Covidence systematic review software \[Internet\]](#). Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas

### Estrategia de búsqueda en la base de datos OVID (Medline / PubMed, Tabla A1)

Fecha de realización: 22.06.2023. Resultados: 429.

**Tabla A1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos OVID**

#	Búsqueda	Resultados
#1	koios.af.	13
#2	exp artificial intelligence/	173956
#3	(AI or "artificial intelligence" or "deep learning" or "machine learning").ab,ti.	162717
#4	2 or 3	271355
#5	ultrasonography, mammary/	6031
#6	((breast or mammograph*) adj3 (ultrason* or ultrasound*)).ab,ti.	5835
#7	exp image-guided biopsy/	8932
#8	(biopsy adj3 (image or imaging or image-guided)).ab,ti.	4916
#9	or/5-8	22413
#10	exp breast neoplasms/	341439
#11	((breast or mammary) adj3 (neoplasm* or cancer or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or nodule*)).ab,ti.	401922
#12	10 or 11	473407
#13	4 and 9 and 12	427
#14	1 or 13	437
#15	limit 14 to (english or spanish)	429

## Estrategia de búsqueda en la base de datos EMBASE (Tabla A2)

Fecha de realización: 22.06.2023. Resultados: 709.

**Tabla A2. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos EMBASE**

#	Búsqueda	Resultados
#1	koios	15
#2	'artificial intelligence'/exp OR 'machine learning'/exp	410366
#3	ai:ab,ti OR 'artificial intelligence':ab,ti OR 'deep learning':ab,ti OR 'machine learning':ab,ti	207661
#4	#2 OR #3	493301
#5	'echomammography'/de	10417
#6	((breast OR mammograph*) NEAR/3 (ultrason* OR ultrasound*)):ab,ti	8432
#7	'image guided biopsy'/exp	19550
#8	(biopsy NEAR/3 (image OR imaging OR 'image guided')):ab,ti	8391
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	41046
#10	'breast tumor'/exp	665386
#11	((breast OR mammary) NEAR/3 (neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR nodule*)):ab,ti	571133
#12	#10 OR #11	747909
#13	#4 AND #9 AND #12	715
#14	#1 OR #13	728
#15	(#1 OR #13) AND ((english)/lim OR [spanish]/lim)	709

## Estrategia de búsqueda en la base de datos Cochrane Database of Systematic Reviews (CENTRAL, Tabla A3)

Fecha de realización: 22.06.2023. Resultados: 11.

**Tabla A3. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos CENTRAL**

#	Búsqueda	Resultados
#1	(koios):ti,ab,kw	0
#2	[mh "artificial intelligence"]	2856
#3	(AI:ti,ab OR "artificial intelligence":ti,ab OR "deep learning":ti,ab OR "machine learning":ti,ab)	8142
#4	#2 OR #3	9883
#5	[mh ^"ultrasonography, mammary"]	90
#6	((breast:ti,ab OR mammograph*:ti,ab) NEAR/3 (ultrason*:ti,ab OR ultrasound*:ti,ab))	366
#7	[mh "image-guided biopsy"]	346
#8	(biopsy:ti,ab NEAR/3 (image:ti,ab OR imaging:ti,ab OR image-guided:ti,ab))	280
#9	[OR #5-#8]	1010
#10	[mh "breast neoplasms"]	17781
#11	((breast:ti,ab OR mammary:ti,ab) NEAR/3 (neoplasm*:ti,ab OR cancer:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR malignan*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR nodule*:ti,ab))	40430
#12	#10 OR #11	42124
#13	#4 AND #9 AND #12	11
#14	#1 OR #13	11

### Estrategia de búsqueda en la base de datos Web of Science (Tabla A4)

Fecha de realización: 22.06.2023. Resultados: 379.

**Tabla A4. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Web of Science**

#	Búsqueda	Resultados
#1	TS=((breast OR mammary) NEAR/3 (neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR nodule*))	640352
#2	TS=((breast OR mammograph*) NEAR/3 (ultrason* OR ultrasound*)) OR (biopsy NEAR/3 (image OR imaging OR image-guided))	14265
#3	TS=(AI OR "artificial intelligence" OR "deep learning" OR "machine learning")	397082
#4	#1 AND #2 AND #3	358
#5	ALL=(koios)	23
#6	#4 OR #5 AND LA=(English OR Spanish)	379

### Estrategia de búsqueda en la base de datos HTA Database (Tabla A5).

Fecha de realización: 22.06.2023. Resultados: 0.

**Tabla A5. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos HTA Database**

#	Búsqueda	Resultados
#1	Koios OR ((AI OR "artificial intelligence" OR "deep learning" OR "machine learning") AND (((breast OR mammograph*) AND (ultrason* OR ultrasound*)) OR (biopsy AND (image OR imaging OR image-guided))) AND ((breast OR mammary) AND (neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR nodule*))	0

## Anexo 2. Criterios de selección de las publicaciones

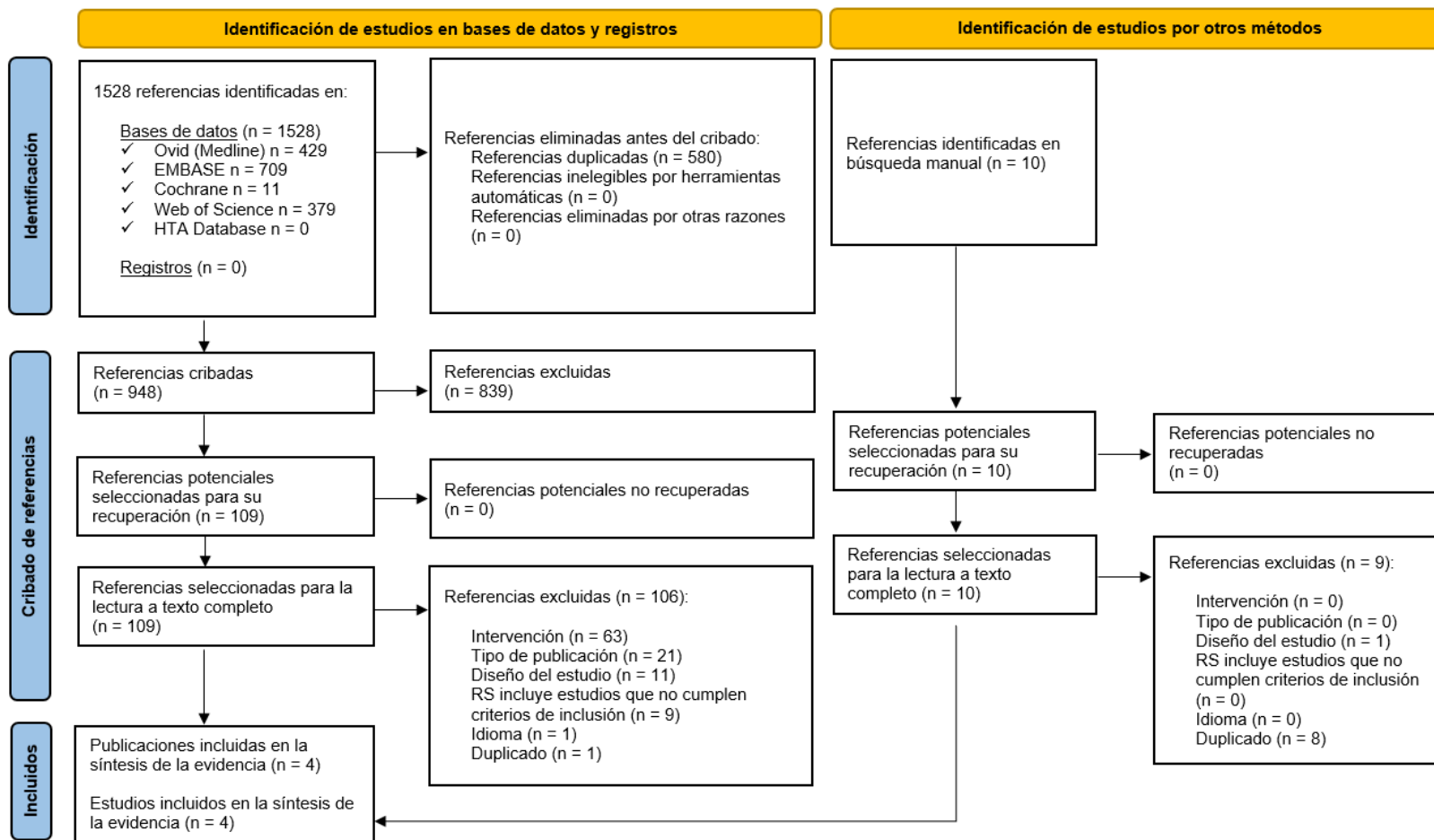
Las referencias únicas obtenidas en la búsqueda bibliográfica fueron exportadas a la plataforma Covidence (49). El proceso de cribado por título y resumen y a texto completo fue realizado por parte de un solo revisor. La **Tabla A6** detalla los criterios de inclusión y exclusión definidos.

**Tabla A6. Criterios de selección de las publicaciones**

Criterios de inclusión y exclusión definidos	
<b>Población</b>	Se incluirán pacientes mujeres y hombres de cualquier edad con nódulos mamarios a estudio.
<b>Intervención</b>	Prueba índice: prueba diagnóstica complementaria con rol de selección o despistaje clínico. Utilización por parte de un profesional asistencial del software Koios DS™ Breast de la empresa Koios Medical junto con la ecografía de mama convencional sin contraste.
<b>Comparador</b>	Prueba de referencia (gold standard): prueba diagnóstica estándar con rol de selección o despistaje clínico. Ecografía de mama convencional (sin contraste), sin utilización de ningún software de IA asociado.
<b>Medidas de resultados</b>	<p><u>Utilidad de la tecnología</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confiabilidad: variación intraevaluador y variación interevaluador.</li> <li>- Validez diagnóstica: sensibilidad, especificidad, área bajo la curva ROC (abcROC), razón de probabilidad positiva (RPP), razón de probabilidad negativa (RPN), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).</li> <li>- Eficacia clínica: incluye número de casos con detección precoz del cáncer de mama o reducción de biopsias realizadas en lesiones benignas.</li> <li>- Seguridad clínica.</li> </ul> <p><u>Aspectos económicos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Costes asociados a la realización de una biopsia posterior.</li> <li>- Costes y efectividad asociados a la sensibilidad diagnóstica (falsos negativos o falsos positivos) y posibles resultados asociados al diagnóstico (o no) del cáncer de mama.</li> </ul> <p><u>Aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspectos organizativos: solo incluye desenlaces organizativos asociados a cambios en la organización asistencial. No incluye desenlaces asociados a la metodología de ejecución de la prueba.</li> <li>- Aspectos sociales: incluye desenlaces asociados a la confianza del profesional sanitarios en la tecnología a evaluar</li> <li>- Aspectos éticos, legales y políticos.</li> </ul>
<b>Diseño de los estudios</b>	<p>Se incluirán estudios escritos en los siguientes idiomas (inglés, castellano o catalán) y con los siguientes diseños de estudio:</p> <p><u>Utilidad diagnóstica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)</li> <li>- RS con o sin metaanálisis (MA) de ECA o de estudios de pruebas diagnósticas</li> <li>- ECA</li> <li>- Estudios de pruebas diagnósticas (observacionales transversales: retrospectivos, prospectivos o con componente prospectivo y retrospectivo; observacionales de caso-control)</li> </ul> <p><u>Aspectos económicos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RS de estudios económicos</li> <li>- Estudios primarios de evaluación económica de cualquier tipo</li> </ul> <p><u>Aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RS de aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos</li> <li>- Cualquier otro diseño que aplique</li> </ul> <p>Se excluirán revisiones narrativas, research letters y comunicaciones a congresos, así como artículos de opinión, editoriales y cartas al director.</p>

### Anexo 3. Diagrama de flujo de la selección de las referencias incluidas

**Figura A1. Diagrama de flujo PRISMA con la selección de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica realizada.**



Nota **Figura A1:** diagrama adaptado y modificado de Page, MJ.; et al. 2021 (30).

## Anexo 4. Referencias excluidas tras lectura a texto completo de las publicaciones

**Tabla A7. Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión**

N°	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
#1	Aggarwal, R.; et al. Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis. <i>Npj Digital Medicine</i> 2021, 4 (65).	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#2	Al-Dhabyani, W.; et al. Dataset of breast ultrasound images. <i>Data in Brief</i> 2020, 28 (104863).	Diseño. Diseño del estudio.
#3	Amir, T.; et al. A role for breast ultrasound artificial intelligence decision support in the evaluation of small invasive lobular carcinomas. <i>Clin Imaging</i> 2023, 101: 77-83.	Duplicado de publicación incluida
#4	Alvarenga, A. V.; et al. Complexity curve and grey level co-occurrence matrix in the texture evaluation of breast tumor on ultrasound images. <i>Medical Physics</i> 2007, 34(2): 379-387.	Diseño. Diseño del estudio.
#5	Ara, S. R.; et al. Bimodal Multiparameter-Based Approach for Benign-Malignant Classification of Breast Tumors. <i>Ultrasound in Medicine &amp; Biology</i> 2015, 41(7): 2022-2038.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#6	Bahl, M. Artificial Intelligence for Breast Ultrasound: Will It Impact Radiologists' Accuracy? <i>Journal of Breast Imaging</i> 2021, 3(3): 312-314.	Diseño. Tipo de publicación.
#7	Balkenende, L.; et al. Application of Deep Learning in Breast Cancer Imaging. <i>Seminars in Nuclear Medicine</i> 2022, 52(5): 584-596.	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#8	Barinov, L. et al. Impact of data presentation on physician performance utilizing artificial intelligence-based computer-aided diagnosis and decision support systems. <i>Journal of Digital Imaging</i> 2019, 32(3): 408-416.	Intervención / Comparador. Otras modalidades de uso de Koios DS Breast™.
#9	Barinov, L. et al. Impact of data presentation on physician performance utilizing artificial intelligence-based computer-aided diagnosis and decision support systems. <i>Journal of Digital Imaging</i> 2019, 32(3): 408-416.	Duplicado.
#10	Bartolotta, T. V.; et al. Focal breast lesion characterization according to the BI-RADS US lexicon: role of a computer-aided decision-making support. <i>La Radiologia Medica</i> 2018, 123(7): 498-506.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#11	Berg, W. A.; et al. Impact of original and artificially improved artificial intelligence-based computer-aided diagnosis on Breast US interpretation. <i>Journal of Breast Imaging</i> 2021, 3(3): 301-311.	Duplicado.
#12	Berg, W. A.; et al. Toward AI-supported US triage of women with palpable breast lumps in a low-resource Setting. <i>Radiology</i> 2023, 307(4): e223351.	Intervención / Comparador. Otras modalidades de uso de Koios DS Breast™.
#13	Berg, W. A.; et al. Toward AI-supported US triage of women with palpable breast lumps in a low-resource Setting. <i>Radiology</i> 2023, 307(4): e223351.	Duplicado.
#14	Bong, J. H.; et al. Deep learning model for the diagnosis of breast cancers smaller than 1 cm with ultrasonography: integration of ultrasonography and clinical factors. <i>Quantitative Imaging in Medicine and Surgery</i> 2023, 13(4).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#15	Browne, J. L.; et al. AI: Can it make a difference to the predictive value of ultrasound Breast biopsy? <i>Diagnostics</i> 2023, 13(4): 811.	Duplicado de publicación incluida
#16	Brunetti, N.; et al. Artificial Intelligence in Breast Ultrasound: From Diagnosis to Prognosis-A Rapid Review. <i>Diagnostics</i> 2022, 13(1): 26.	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#17	Bunnell, A. The Effect of AI-Enhanced Breast Imaging on the Caring Radiologist-Patient Relationship. <i>Pacific Symposium on Biocomputing</i> 2023, 28: 472-483.	Diseño. Diseño del estudio.

N°	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
#18	Byra, M.; et al. Explaining a deep learning based breast ultrasound image classifier with saliency maps. <i>Journal of Ultrasonography</i> 2022, 22(89): e70-e75.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#19	Cao, Z.; et al. An experimental study on breast lesion detection and classification from ultrasound images using deep learning architectures. <i>BMC Medical Imaging</i> 2019, 19(1): 51.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#20	Chang, Y. W. A Novel Computer-Aided-Diagnosis System for Breast Ultrasound Images Based on BI-RADS Categories. <i>Applied Sciences-Basel</i> 2020, 10(5): 20.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#21	Chen, R.; et al. Application and Prospect of AI and ABVS-based in Breast Ultrasound Diagnosis. <i>Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy</i> 2023, 7(2).	Diseño. Tipo de publicación.
#22	Chiao, J. Y.; et al. Detection and classification the breast tumors using mask R-CNN on sonograms. <i>Medicine (United States)</i> 2019, 98(19).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#23	Choi, J. S.; et al. Effect of a deep learning framework-based computer-aided diagnosis system on the diagnostic performance of radiologists in differentiating between malignant and benign masses on breast ultrasonography. <i>Korean Journal of Radiology</i> 2019, 20(5): 749-758.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#24	Ciritsis, A.; et al. Automatic classification of ultrasound breast lesions using a deep convolutional neural network mimicking human decision-making. <i>European Radiology</i> 2019, 29(10): 5458-5468.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#25	Dan, Q.; et al. Ultrasound for Breast Cancer Screening in Resource-Limited Settings: Current Practice and Future Directions. <i>Cancers</i> 2023, 15(7).	Diseño. Tipo de publicación.
#26	Destremes, F.; et al. Added Value of Quantitative Ultrasound and Machine Learning in BI-RADS 4-5 Assessment of Solid Breast Lesions. <i>Ultrasound in Medicine and Biology</i> 2020, 46(2): 436-444.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#27	Di Grezia, G. Special Breast Imaging. <i>Pharmacologyonline</i> 2020, 1 (Special Issue): 1.	Diseño. Tipo de publicación.
#28	Evain, E.; et al. Breast nodule classification with two-dimensional ultrasound using Mask-RCNN ensemble aggregation. <i>Diagnostic and Interventional Imaging</i> 2021, 102(11):653-658.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#29	Fleury, E. D. C.; Marcomini, K. Impact of radiomics on the breast ultrasound radiologist's clinical practice: From lumpologist to data wrangler. <i>European Journal of Radiology</i> 2020, 131:7.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#30	Fleury, E. D. C.; Marcomini, K. Performance of machine learning software to classify breast lesions using BI-RADS radiomic features on ultrasound images. <i>European Radiology Experimental</i> 2019, 3(1).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#31	Fujioka, T.; et al. The utility of deep learning in breast ultrasonic imaging: A review. <i>Diagnostics</i> 2020, 10(12).	Diseño. Tipo de publicación.
#32	Gowda, V.; et al. Artificial Intelligence in Cancer Care: Legal and Regulatory Dimensions. <i>Oncologist</i> 2021, 26(10): 807-810.	Diseño. Tipo de publicación.
#33	Grimm, L. J. Radiomics: A Primer for Breast Radiologists. <i>Journal of Breast Imaging</i> 2021, 3(3):276-287	Diseño. Tipo de publicación.
#34	Gu, J.; Jiang, T. Ultrasound radiomics in personalized breast management: Current status and future prospects. <i>Frontiers in Oncology</i> 2022, 12.	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#35	Gu, Y.; et al. Deep learning based on ultrasound images assists breast lesion diagnosis in China: a multicenter diagnostic study. <i>Insights into Imaging</i> 2022, 13(1).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#36	Gu, Y.; et al. Ultrasound-based deep learning in the establishment of a breast lesion risk stratification system: a multicenter study. <i>European Radiology</i> 2023, 33(4):2954-2964.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#37	Hamyoon, H.; et al. Artificial intelligence, BI-RADS evaluation and morphometry: A novel combination to diagnose breast cancer using ultrasonography, results from multi-center cohorts. <i>European Journal of Radiology</i> 2022, 157:10.	Intervención. No Koios DS Breast™.

N°	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
#38	He, P.; et al. Deep Learning-Based Computer-Aided Diagnosis for Breast Lesion Classification on Ultrasound: A Prospective Multicenter Study of Radiologists Without Breast Ultrasound Expertise. <i>AJR. American Journal of Roentgenology</i> 2023, 24.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#39	Hejduk, P.; et al. Fully automatic classification of automated breast ultrasound (ABUS) imaging according to BI-RADS using a deep convolutional neural network. <i>European Radiology</i> 2022, 32(7):4868-4878.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#40	Hoang, Q. T.; et al. Artificial Intelligence-Based Breast Nodule Segmentation Using Multi-Scale Images and Convolutional Network. <i>Ksii Transactions on Internet and Information Systems</i> 2023, 17(3).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#41	Hu, Q.; Giger, M. L. Clinical Artificial Intelligence Applications: Breast Imaging. <i>Radiologic Clinics of North America</i> 2021, 59(6):1027-1043.	Diseño. Tipo de publicación.
#42	Huang, Q.; et al. Classification of breast ultrasound with human-rating BI-RADS scores using mined diagnostic patterns and optimized neuro-network. <i>Neurocomputing</i> 2020, 417:536-542.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#43	Huang, Y.; et al. Two-stage CNNs for computerized BI-RADS categorization in breast ultrasound images. <i>BioMedical Engineering Online</i> 2019, 18(1).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#44	Huo, L.; et al. Machine learning models to improve the differentiation between benign and malignant breast lesions on ultrasound: A multicenter external validation study. <i>Cancer Management and Research</i> 2021, 13:3367-3379.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#45	Interlenghi, M.; et al. A Machine Learning Ensemble Based on Radiomics to Predict BI-RADS Category and Reduce the Biopsy Rate of Ultrasound-Detected Suspicious Breast Masses. <i>Diagnostics</i> 2022, 12(1).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#46	Interlenghi, M.; et al. A machine learning (ML) ensemble based on radiomics to reduce the biopsy rate of ultrasound-detected suspicious breast masses. <i>Insights into Imaging</i> 2022, 14:279.	Diseño. Tipo de publicación.
#47	Joshi, R. C.; et al. An efficient deep neural network based abnormality detection and multi-class breast tumor classification. <i>Multimedia Tools and Applications</i> 2022, 81(10):13691-13711.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#48	Kapetas, P.; et al. A Simple Ultrasound Based Classification Algorithm Allows Differentiation of Benign from Malignant Breast Lesions by Using Only Quantitative Parameters. <i>Molecular Imaging and Biology</i> 2018, 20(6):1053-1060.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#49	Kaplan, E.; et al. Automated BI-RADS classification of lesions using pyramid triple deep feature generator technique on breast ultrasound images. <i>Medical Engineering and Physics</i> 2022, 108.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#50	Kaushal, C.; et al. Recent Trends in Computer Assisted Diagnosis (CAD) System for Breast Cancer Diagnosis Using Histopathological Images. <i>IRBM</i> 2019, 40(4):211-227.	Diseño. Tipo de publicación.
#51	Kim, J.; et al. Artificial intelligence in breast ultrasonography. <i>Ultrasonography</i> 2021, 40(2):183-190.	Diseño. Tipo de publicación.
#52	Kolchev, A. A.; et al. Cystic (including atypical) and solid breast lesion classification using the different features of quantitative ultrasound parametric images. <i>International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery</i> 2022, 17(2):219-228.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#53	Koshy, S. S.; et al. Breast cancer image analysis using deep learning techniques – a survey. <i>Health and Technology</i> 2022, 12(6):1133-1155.	Diseño. Diseño del estudio.
#54	Kriti, Virmani J.; Agarwal, R. A Review of Segmentation Algorithms Applied to B-Mode Breast Ultrasound Images: A Characterization Approach. <i>Archives of Computational Methods in Engineering</i> 2021, 28(4):2567-2606.	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#55	Kriti, Virmani J.; Agarwal, R. A Characterization Approach for the Review of CAD Systems Designed for Breast Tumor Classification Using B-Mode Ultrasound Images. <i>Archives of Computational Methods in Engineering</i> 2022, 29(3):1485-1523.	Diseño. Tipo de publicación.
#56	Lan, Z.; Peng, Y. Artificial intelligence diagnosis based on breast ultrasound imaging. <i>Journal of Central South University. Medical sciences</i> 2022, 47(8):1009-1015.	Diseño. Idioma.

N°	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
#57	Lee, S. E.; et al. Application of Artificial Intelligence Computer-Assisted Diagnosis Originally Developed for Thyroid Nodules to Breast Lesions on Ultrasound. Journal of digital imaging 2022, 35(6):1699-1707.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#58	Lei, Y. M.; et al. Artificial Intelligence in Medical Imaging of the Breast. Frontiers in Oncology 2021, 11.	Diseño. Tipo de publicación.
#59	Li, C.; et al. Application of ultrasonic dual-mode artificially intelligent architecture in assisting radiologists with different diagnostic levels on breast masses classification. Diagnostic & Interventional Radiology 2021, 27(3):315-322.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#60	Li, J.; et al. Development of a Deep Learning-Based Model for Diagnosing Breast Nodules With Ultrasound. Journal of ultrasound in medicine 2021, 40(3):513-520.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#61	Li, J.; et al. The concordance in lesion detection and characteristics between the Anatomical Intelligence and conventional breast ultrasound Scan method. BMC medical imaging 2021, 21(1):102	Intervención. No Koios DS Breast™.
#62	Liang, X.; et al. Convolutional Neural Network for Breast and Thyroid Nodules Diagnosis in Ultrasound Imaging. BioMed Research International 2020, 2020.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#63	Liu, H.; et al. Artificial Intelligence-Based Breast Cancer Diagnosis Using Ultrasound Images and Grid-Based Deep Feature Generator. International Journal of General Medicine 2022, 15:2271-2282.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#64	Love, S.; et al. Palpable breast lump triage by minimally trained operators in Mexico using computer-assisted diagnosis and low-cost ultrasound. Journal of Global Oncology 2018, 2018(4).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#65	Luo, X.; et al. The lesion detection efficacy of deep learning on automatic breast ultrasound and factors affecting its efficacy: a pilot study. British Journal of Radiology 2022, 95(1130).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#66	Lyell, D.; et al. How machine learning is embedded to support clinician decision making: An analysis of FDA-approved medical devices. BMJ Health and Care Informatics 2021, 28(1).	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#67	Madani, M.; et al. The Role of Deep Learning in Advancing Breast Cancer Detection Using Different Imaging Modalities: A Systematic Review. Cancers 2022, 14(21).	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#68	Mahant, S. S.; Varma, A. R. Artificial Intelligence in Breast Ultrasound: The Emerging Future of Modern Medicine. Cureus 2022, 14(9):e28945.	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#69	Mango, V. L. et al. Should we ignore, follow or biopsy? Impact of artificial intelligence decision support on breast ultrasound lesion assessment. Am J Roentgenol 2020, 214(6): 1445-1452.	Duplicado.
#70	Mishra, A. K.; et al. Breast ultrasound tumour classification: A Machine Learning-Radiomics based approach. Expert Systems 2021, 38(7):12.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#71	Mollura, D. J.; et al. Artificial Intelligence in Low- and Middle-Income Countries: Innovating Global Health Radiology. Radiology 2020, 297:513-520.	Diseño. Tipo de publicación.
#72	Moon, W. K.; et al. Computer-aided diagnosis for the classification of breast masses in automated whole breast ultrasound images. Ultrasound in Medicine & Biology 2011, 37(4):539-48.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#73	Nicosia, L.; et al. Prediction of the Malignancy of a Breast Lesion Detected on Breast Ultrasound: Radiomics Applied to Clinical Practice. Cancers 2023, 15(3).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#74	O'Connell, A. M.; et al. Diagnostic Performance of an Artificial Intelligence System in Breast Ultrasound. Journal of ultrasound in medicine 2022, 41(1):97-105.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#75	O'Shaughnessy, J.; et al. Automatic classification of breast ultrasound lesions into benign and malignant categories using deep learning. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2021, 65(SUPPL 1): 70-71.	Diseño. Tipo de publicación.
#76	Odani, E.; et al. Establishment of the breast ultrasound support system using deep-learning system. Cancer Research 2023, 83(5).	Diseño. Tipo de publicación.

N°	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
#77	Pang, T.; et al. Deep learning radiomics in breast cancer with different modalities: Overview and future. <i>Expert Systems with Applications</i> 2020, 158:15	Intervención. No Koios DS Breast™.
#78	Park, H. J.; et al. A computer-aided diagnosis system using artificial intelligence for the diagnosis and characterization of breast masses on ultrasound: Added value for the inexperienced breast radiologist. <i>Medicine</i> 2019, 98(3):e14146.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#79	Park, H. J.; et al. A computer-aided diagnosis system using artificial intelligence for the diagnosis and characterization of breast masses on ultrasound: Added value for the inexperienced breast radiologist. <i>Medicine</i> 2019, 98(3):e14146.	Duplicado.
#80	Pfob, A.; et al. The importance of multi-modal imaging and clinical information for humans and AI-based algorithms to classify breast masses (INSPIRED 003): an international, multicenter analysis. <i>European Radiology</i> 2022, 32(6):4101-4115.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#81	Qian, X.; et al. Prospective assessment of breast cancer risk from multimodal multiview ultrasound images via clinically applicable deep learning. <i>Nature Biomedical Engineering</i> 2021, 5(6):522-532.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#82	Radak, M.; et al. Machine learning and deep learning techniques for breast cancer diagnosis and classification: a comprehensive review of medical imaging studies. <i>Journal of Cancer Research &amp; Clinical Oncology</i> 2023;06.	Diseño. Diseño del estudio.
#83	Ragab, M.; et al. Ensemble Deep-Learning-Enabled Clinical Decision Support System for Breast Cancer Diagnosis and Classification on Ultrasound Images. <i>Biology-Basel</i> 2022, 11(3): 17.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#84	Retson, T. A.; Eghtedari, M. Computer-Aided Detection/Diagnosis in Breast Imaging: A Focus on the Evolving FDA Regulations for Using Software as a Medical Device. <i>Current Radiology Reports</i> 2020, 8(6).	Diseño. Diseño del estudio.
#85	Rodríguez-Cristerna, A.; et al. A computer-aided diagnosis system for breast ultrasound based on weighted BI-RADS classes. <i>Computer Methods and Programs in Biomedicine</i> 2018, 153:33-40.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#86	Sellami, L.; et al. Breast Cancer Ultrasound Images' Sequence Exploration Using BI-RADS Features' Extraction: Towards an Advanced Clinical Aided Tool for Precise Lesion Characterization. <i>IEEE transactions on nanobioscience</i> 2015, 14(7):740-745.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#87	Shen, L.; et al. The Clinician's Guide to the Machine Learning Galaxy. <i>Frontiers in Physiology</i> 2021, 12.	Diseño. Diseño del estudio.
#88	Shen, Y.; et al. Artificial intelligence system reduces false-positive findings in the interpretation of breast ultrasound exams. <i>Nature Communications</i> 2021, 12(1).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#89	Slanetz, P. J. The Promise of AI in Advancing Global Radiology. <i>Radiology</i> 2023, 307(4).	Diseño. Tipo de publicación.
#90	Tan, T.; et al. Multi-modal artificial intelligence for the combination of automated 3D breast ultrasound and mammograms in a population of women with predominantly dense breasts. <i>Insights into Imaging</i> 2023, 14(1).	Intervención. No Koios DS Breast™.
#91	Tian, R.; et al. An effective convolutional neural network for classification of benign and malignant breast and thyroid tumors from ultrasound images. <i>Physical and Engineering Sciences in Medicine</i> 2023.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#92	Trepanier, C.; et al. Emerging uses of artificial intelligence in breast and axillary ultrasound. <i>Clinical Imaging</i> 2023;100.	Diseño. Tipo de publicación.
#93	Tsarouchi, M. I.; et al. New Approaches and Recommendations for Risk-Adapted Breast Cancer Screening. <i>Journal of Magnetic Resonance Imaging</i> 2023.	Diseño. Tipo de publicación.
#94	Van Zelst, J. C.; et al. Validation of radiologists' findings by computer-aided detection (CAD) software in breast cancer detection with automated 3D breast ultrasound: a concept study in implementation of artificial intelligence software. <i>Acta Radiologica</i> 2020, 61(3):312-320.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#95	Vigil, N.; et al. Dual-Intended Deep Learning Model for Breast Cancer Diagnosis in Ultrasound Imaging. <i>Cancers</i> 2022, 14(11): 16.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#96	Villa-Camacho, J. C.; et al. Artificial Intelligence for Breast US. <i>Journal of Breast Imaging</i> 2023, 5(1).	Diseño. Diseño del estudio.

N°	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
#97	Wang, C.; et al. Deep Learning on Ultrasound Imaging for Breast Cancer Diagnosis and Treatment: Current Applications and Future Perspectives. <i>Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy</i> 2023, 7(2).	Diseño. Tipo de publicación.
#98	Wang, F.; et al. Study on automatic detection and classification of breast nodule using deep convolutional neural network system. <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2020, 12(9):4690-4701.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#99	Wang, S. J.; et al. Machine learning based on automated breast volume scanner (ABVS) radiomics for differential diagnosis of benign and malignant BI-RADS 4 lesions. <i>International Journal of Imaging Systems and Technology</i> 2022, 32(5):1577-1587.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#100	Wang, X.; et al. Artificial intelligence for breast ultrasound: An adjunct tool to reduce excessive lesion biopsy. <i>European Journal of Radiology</i> 2021, 138():6.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#101	Wang, Y.; et al. The Role of a Deep Learning-Based Computer-Aided Diagnosis System and Elastography in Reducing Unnecessary Breast Lesion Biopsies. <i>Clinical Breast Cancer</i> 2023, 23(3):e112-e121.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#102	Wang, Y.; Yao, Y. Breast lesion detection using an anchor-free network from ultrasound images with segmentation-based enhancement. <i>Scientific reports</i> 2022, 12(1):14720.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#103	Webb, J. M.; et al. Comparing deep learning-based automatic segmentation of breast masses to expert interobserver variability in ultrasound imaging. <i>Computers in Biology and Medicine</i> 2021, 139.	Diseño. Diseño del estudio.
#104	Wilding, R.; et al. Deep learning applied to breast imaging classification and segmentation with human expert intervention. <i>Journal of Ultrasound</i> 2022, 25(3):659-666.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#105	Wu, G. G.; et al. Artificial intelligence in breast ultrasound. <i>World Journal of Radiology</i> 2019, 11(2):19-26.	Diseño. Tipo de publicación.
#106	Wu, N.; et al. Deep Neural Networks Improve Radiologists' Performance in Breast Cancer Screening. <i>IEEE Transactions on Medical Imaging</i> 2020;39(4):1184-1194	Intervención. No Koios DS Breast™.
#107	Xiao, M.; et al. An investigation of the classification accuracy of a deep learning framework-based computer-aided diagnosis system in different pathological types of breast lesions. <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2019;11(12):5023-5031	Intervención. No Koios DS Breast™.
#108	Xu, Z.; et al. Multi-region radiomics for artificially intelligent diagnosis of breast cancer using multimodal ultrasound. <i>Computers in Biology and Medicine</i> 2022, 149.	Diseño. Diseño del estudio.
#109	Xue, P.; et al. Deep learning in image-based breast and cervical cancer detection: a systematic review and meta-analysis. <i>NPJ Digital Medicine</i> 2022, 5(1).	Diseño. RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión.
#110	Zhang, E.; et al. A benchmark for breast ultrasound image computer-aided diagnosis. <i>Medical Physics</i> 2019, 46(6):e104-e105.	Diseño. Tipo de publicación.
#111	Zhang, X.; et al. Artificial Intelligence Medical Ultrasound Equipment: Application of Breast Lesions Detection. <i>Ultrasonic Imaging</i> 2020, 42(4-5):191-202.	Diseño. Diseño del estudio.
#112	Zhou, Y.; et al. Differentiating non-lactating mastitis and malignant breast tumors by deep-learning based AI automatic classification system: A preliminary study. <i>Frontiers in Oncology</i> 2022, 12.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#113	Zhu, Y. C.; et al. A generic deep learning framework to classify thyroid and breast lesions in ultrasound images. <i>Ultrasonics</i> 2021, 110:106300.	Intervención. No Koios DS Breast™.
#114	Villa-Camacho, J. C.; et al. Artificial Intelligence for Breast US. <i>Journal of Breast Imaging</i> 2023, 5(1).	Duplicado de publicación excluida.
#115	Love, S.; et al. Palpable breast lump triage by minimally trained operators in Mexico using computer-assisted diagnosis and low-cost ultrasound. <i>Journal of Global Oncology</i> 2018, 2018(4).	Duplicado de publicación excluida.

## Anexo 5. Evaluación de la calidad de la evidencia

La valoración de la calidad de la evidencia según QUADAS-2 (31) se presenta en la **Tabla A8**, la **Figura A2** y la **Figura A3**.

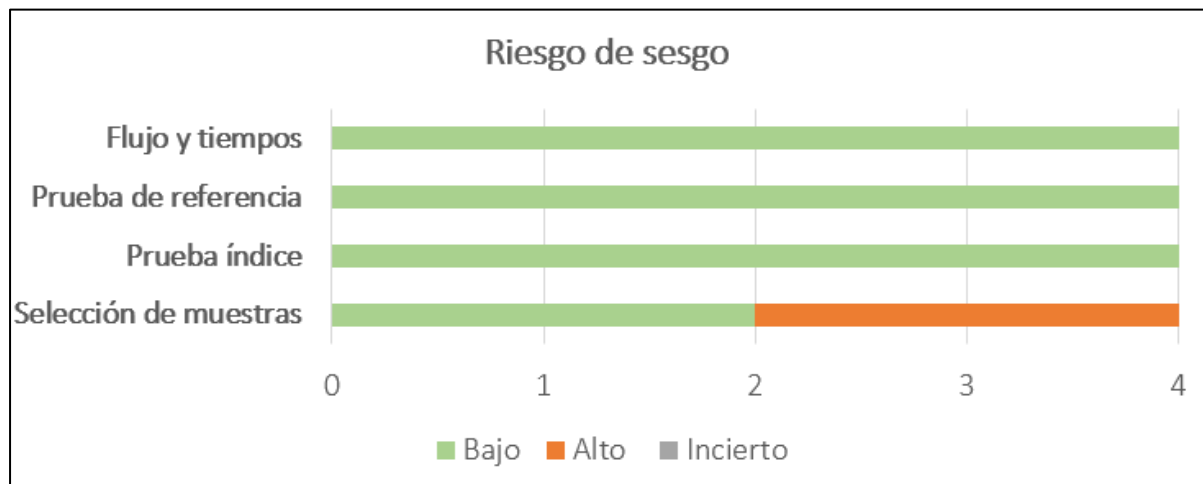
**Tabla A8. Evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2.**

Publicación y año	Riesgo de sesgo				Inquietudes sobre la aplicabilidad		
	Selección de muestras	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Selección de muestras	Prueba índice	Prueba de referencia
Mango et al. 2020 (33)	A	B	B	B	B	B	B
Berg et al. 2021 (18)	A	B	B	B	B	A	B
Amir et al. 2023 (34)	B	B	B	B	B	B	B
Browne et al. 2023 (35)	B	B	B	B	B	B	B

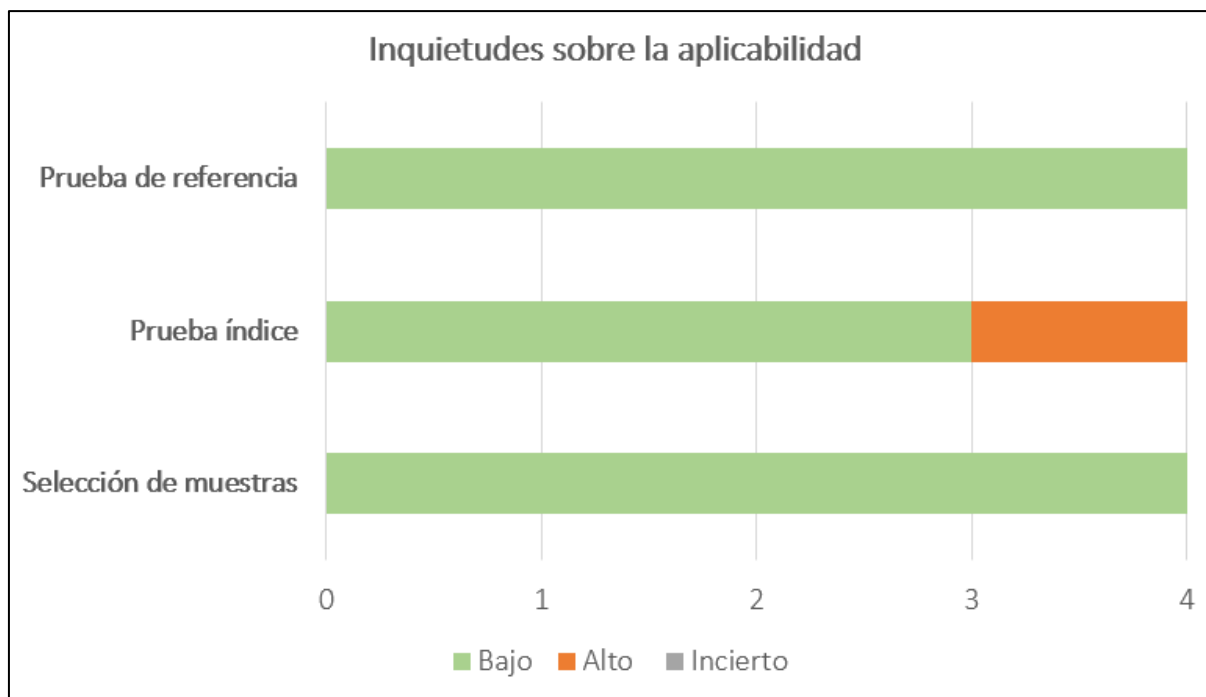
Nota 1. Para los dominios de “Prueba índice” y de “Prueba de referencia” no se han podido considerar todas las preguntas orientadoras, debido a que la tecnología Koios DS Breast™ actúa como un experto en segunda opinión a la realización e interpretación por parte de un profesional sanitario de una ecografía mamaria convencional. Las preguntas orientadoras no consideradas han sido: ¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la prueba de referencia? ¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?

Nota 2. A: alto riesgo de sesgo; B: bajo riesgo de sesgo; I: riesgo de sesgo incierto.

**Figura A2. Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, primera parte: riesgo de sesgo**



**Figura A3. Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, segunda parte: inquietudes sobre la aplicabilidad**



La probabilidad de sesgo para el dominio “Selección de muestras” (pacientes) fue alta para dos de los cuatro estudios evaluados y baja para los dos estudios restantes. El riesgo de sesgo se identificó fundamentalmente en el uso de *data-sets* de imágenes ecográficas mamarias seleccionadas a partir de un conjunto de imágenes ecográficas mamarias disponibles, no utilizándose en consecuencia una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes, que es lo que habría sido deseable. La probabilidad de sesgo para el dominio “Prueba índice” fue baja para los cuatro estudios evaluados. En todas las publicaciones evaluadas se especificó el umbral de positividad de la prueba índice, de acuerdo con la clasificación de BI-RADS. La probabilidad de sesgo para el dominio “Prueba de referencia” fue baja para los cuatro estudios evaluados. La probabilidad de sesgo para el dominio “Flujo y tiempos” fue baja para los cuatro estudios evaluados.

Las inquietudes sobre la aplicabilidad a la pregunta de investigación fueron consideradas bajas para tres de las cuatro publicaciones en los tres dominios evaluados (“Selección de muestras”, “Prueba índice” y “Prueba de referencia”). Un solo estudio (18) presentó inquietudes altas sobre la aplicabilidad de la prueba índice a la pregunta de investigación, debido al análisis de la prueba índice (Koios DS Breast™) en su modalidad original, pero también en dos modalidades adicionales, una con la sensibilidad y otra con la especificidad perfeccionadas. Se desconoce el impacto de estas modalidades adicionales en la precisión diagnóstica de Koios DS Breast™ respecto a la modalidad original, que es la modalidad disponible comercialmente.

## Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

**Tabla A9. Características de las publicaciones incluidas en la revisión sistemática de la evidencia existente sobre la tecnología Koios DS™ Breast**

Referencia de la publicación y año, país. Diseño y financiación.	Objetivo de la publicación	Intervención y comparador	Características de la población	Características del tumor	Características del estudio
#1 Mango et al. 2020 (33), EE. UU. Estudio de pruebas diagnósticas. Financiación: promovido por la industria (Koios Medical) y mediante una beca del National Institutes for Health / National Cancer Institute Cancer Center.	Estimar el impacto de utilizar Koios DS Breast™ en la evaluación de nódulos mamarios analizados mediante ecografía mamaria convencional.	Intervención: evaluación de nódulos mamarios mediante imágenes de ecografía mamaria convencional con el apoyo de Koios DS Breast™. Comparador: evaluación de nódulos mamarios mediante imágenes de ecografía mamaria convencional sin el apoyo de Koios DS Breast™. Verdad fundamental o marco de referencia: informe de patología en muestra de tejido o seguimiento de 12 meses con ecografía mamaria.	Se incluyen 900 lesiones o nódulos mamarios detectados entre junio de 2004 y junio de 2016 en 900 mujeres. Edad media de las pacientes: 53,6 años (rango: 17 – 96 años). Raza / etnia: 65,8 % raza blanca, 8,6 % raza color, 8.1 % raza hispánica, 14,8 % raza asiática y 2,8 % otras razas. Participaron 15 evaluadores: 11 profesionales de la radiología, 2 profesionales de cirugía mamaria y 2 profesionales de la ginecología.	Tamaño tumoral: menor de 10 mm (36,9 %), 10-14 mm (25,4 %), 15-19 mm (14,7 %) y mayor de 20 mm (22,2 %). Tipo tumoral: lesiones benignas (52,2 %), lesiones malignas (47,8 %). - Lesiones benignas: 53 % fueron biopsiadas con resultado benigno y el 47 % son seguidas un año sin mostrar malignidad. - Lesiones malignas: el 85,8 % eran tumores metastásicos (320 carcinoma ductal invasivo, 37 carcinoma lobular invasivo y 12 mixto ductal y lobular) y el 14,2 % restante eran carcinomas ductales in situ. Diagnóstico BI-RADS: BI-RADS 2 (7,6 %), BI-RADS 3 (19,2 %), BI-RADS 4 (62,4 %), BI-RADS 5 (10,8 %).	Las ecografías mamarias fueron realizadas mediante ecógrafos de la marca GE Healthcare (77,4 %), Philips Healthcare (2,9 %), Toshiba (0,7 %) o Supersonic (0,1 %).
#2 Berg et al. 2021 (18), EE.UU. Estudio de pruebas diagnósticas. Financiación: Breast Cancer Research Foundation.	Analizar el impacto en el diagnóstico de nódulos mamarios de tres modalidades de uso de Koios DS Breast™: normal, alta sensibilidad y alta especificidad.	Intervención: evaluación de nódulos mamarios mediante imágenes de ecografía mamaria convencional con el apoyo de Koios DS Breast™ en tres modalidades (normal, alta sensibilidad y alta especificidad). Comparador: evaluación de nódulos mamarios mediante imágenes de ecografía mamaria convencional sin el apoyo de Koios DS Breast™. Verdad fundamental o marco de referencia: informe de patología en muestra de tejido o seguimiento de 24 meses sin diagnóstico de cáncer.	Se incluyeron 319 lesiones o nódulos mamarios, de las cuales 293 habían sido identificadas por primera vez en una ecografía mamaria convencional. Edad media de las pacientes: 55,7 años (35-81 años). Participaron 9 evaluadores, todos profesionales de la radiología.	Tamaño tumoral: mediana 7 mm (3-34 mm). El 72,1 % de las lesiones midieron menos de 10 mm. Tipo tumoral: lesiones malignas (27,5 %), lesiones atípicas (2,8 %) y lesiones benignas (69,6 %). - Lesiones malignas: 5 carcinomas ductales in situ con microinvasión, 4 carcinomas papilares encapsulados, 64 carcinomas ductales invasivos, 10 carcinomas lobulares invasivos, 2 carcinomas ductal-lobulares invasivos y 1 tumor metastásico intramamario.	El estudio se realizó de manera secuencial: cada evaluador revisó primero una imagen del nódulo mamario y e indicó BI-RADS 0 (petición de nueva imagen) o BI-RADS 2 (benigno). Si marcó BI-RADS 0 se le ofreció una segunda imagen de la lesión y la puntuó como BI-RADS 3, 4A, 4B, 4C o 5. Una vez fijado el diagnóstico, recibió el resultado de Koios DS Breast™ y realizó un nuevo diagnóstico (BI-RADS 2, 3, 4A, 4B, 4C o 5). El ecógrafo utilizado más frecuentemente en este estudio fue el Philips IU 22.

Referencia de la publicación y año, país. Diseño y financiación.	Objetivo de la publicación	Intervención y comparador	Características de la población	Características del tumor	Características del estudio
#3 Amir et al. 2023 (34), EE.UU. Estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas. Financiación: National Institutes for Health / National Cancer Institute Cancer Center.	Evaluar la validez diagnóstica del software Koios DS Breast™ en la caracterización del carcinoma lobulillar infiltrante.	Intervención: evaluación de nódulos mamarios mediante imágenes de ecografía mamaria convencional con el apoyo de Koios DS Breast™. Comparador: evaluación de nódulos mamarios mediante imágenes de ecografía mamaria convencional sin el apoyo de Koios DS Breast™. Verdad fundamental o marco de referencia: informe de patología en muestra de tejido (biopsia con aguja grande o escisión quirúrgica)	Se incluyen 83 lesiones compatibles con un carcinoma lobulillar infiltrante correspondientes a 75 pacientes. Ocho pacientes presentaron dos lesiones (11 %). La edad mediana de las pacientes fue de 68 años (42-91 años). El 43 % de las pacientes tenían sintomatología mamaria: 94 % tenían una lesión anormal palpable y el 6 % tenían, además de una lesión anormal palpable, cambios cutáneos o en pezón. Participaron 17 evaluadores, todos profesionales de la radiología.	Se incluyeron solo carcinomas lobulillares infiltrantes. Tamaño tumoral: el tamaño medio de las lesiones fue de 1,2 cm (0,4 – 5,7 cm). Tipo tumoral: el 86 % de los tumores fueron una masa, muy mayoritariamente irregular (98 %) y con orientación no paralela (83 %). El 80 % de lesiones tenían márgenes no delimitados y la gran mayoría presentaban vascularización interna (86 %) y eran hipoeoicas (baja densidad, 94 %).	El 60 % de las pacientes incluidas presentaba un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama, siendo el más frecuente presentar antecedentes personales de cáncer de mama (84 %). 64 de las 73 lesiones fueron detectadas con otro sistema de imagen médica, además de la ecografía mamaria.
#4 Browne et al. 2023 (35), España. Estudio de pruebas diagnósticas. Financiación: se declara que no se ha recibido financiación para el estudio.	Evaluar la validez diagnóstica del software Koios DS Breast™ en comparación con la validez diagnóstica de un profesional en imágenes de ecografía mamaria convencional.	Intervención: Koios DS Breast™ en imágenes de ecografía mamaria convencional. Comparador: radiólogo en imágenes de ecografía mamaria convencional. Referencia: resultado de la biopsia de la lesión (maligno / benigno). Verdad fundamental o marco de referencia: informe de patología en muestra de tejido obtenido mediante biopsia con aguja grande.	Se incluyeron 403 lesiones con imágenes de ecografía mamaria. La edad media de las pacientes fue de 49,2 (11,2) años. Participaron 4 evaluadores, todos profesionales de la radiología.	Tipo tumoral: de las 403 lesiones analizadas, 197 fueron malignas (48,8 %) y 206 benignas (50,9 %).	Se incluyeron lesiones analizadas mediante ecografía mamaria durante el año 2019, con imágenes de ecografía mamaria disponibles, el diagnóstico mediante la clasificación de BI-RADS registrado y diagnosticadas mediante biopsia de la lesión. Los evaluadores seleccionaron la imagen ecográfica más representativa de la categoría de BI-RADS asignada y la analizaron mediante el software Koios DS Breast™.

