

Gesteigerte Entdeckung relevanter Mammakarzinome durch DBT im Mammografie-Screening?

Increased detection of relevant breast cancers with DBT in mammography screening?



Autorinnen/Autoren

Stefanie Weigel¹, Veronika Weyer-Elberich², Hans-Werner Hense³, Thomas Decker¹, Joachim Gerß², Walter Heindel¹

Institute

- 1 Clinic for Radiology and Reference Center for Mammography Münster, University of Münster and University Hospital Münster, Münster, Germany
- 2 Institute of Biostatistics and Clinical Research, University of Münster, Münster, Germany
- 3 Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Münster, Germany

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Mammografie-Screening, Digitale Brust-Tomosynthese, Brustdichte, Tumorgrad

Keywords

Breast cancer, mammography screening, digital breast tomosynthesis, breast density, tumor grade

Bibliografie

Senologie 2024; 21: 219–226

DOI 10.1055/a-2287-2854

ISSN 1611-6453

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefanie Weigel

Klinik für Radiologie und Referenzzentrum Mammographie Münster, Universität und Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Deutschland
weigels@uni-muenster.de

English version at: <https://doi.org/10.1055/a-2287-2854>.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Screening mit digitaler Brust-Tomosynthese plus synthetischer Mammografie (DBT+SM) steigert im Vergleich zur digitalen Mammografie (DM) die Entdeckung invasiver

Mammakarzinome. Da eine Senkung der Brustkrebssterblichkeit wesentlich auf der Detektion von Mammakarzinomen der histologischen Grade 2 oder 3 beruht, wurde ein Vergleich der Detektionsraten invasiver Mammakarzinome (iCDR) stadienunabhängig von den Graden 2 oder 3, unter Berücksichtigung der Brustdichte, nach Screening mit DBT+SM gegenüber DM vorgenommen.

Material und Methodik Die 1:1 randomisierte, multizentrische TOSYMA-Studie wurde von 7/2018 bis 12/2020 im deutschen Mammografie-Screening-Programm durchgeführt. Die vorliegende explorative Subanalyse umfasste 49 479 Teilnehmerinnen im DBT+SM-Arm und 49 689 Teilnehmerinnen im DM-Arm mit vollständiger Dokumentation, einschließlich visueller Dichtekategorisierung (A/B: nicht dichtes Parenchym, C/D: dichtes Parenchym).

Ergebnisse Die iCDR der Grade 2 oder 3 betrug mit DBT+SM 5,1 pro 1000 gescreenter Frauen vs. 3,6% mit DM (Differenz + 1,5%). Bei nicht dichtem Parenchym lag die entsprechende DBT+SM-Rate bei 4,5% (Differenz zur DM + 1,3%), bei dichtem Parenchym bei 5,7% (Differenz zur DM + 1,7%).

Die iCDR des Grades 1 betrug mit DBT+SM 2,1% (+0,8% vs. DM). Bei nicht dichtem Parenchym lag die entsprechende DBT+SM-Rate bei 1,7% (Differenz zur DM + 0,7%), bei dichtem Parenchym bei 2,6% (Differenz zur DM + 1,0%).

Schlussfolgerung Im Screening mit DBT+SM liegen die Detektionsraten für alle Mammakarzinome Grad 2 oder 3 höher als mit DM. Bei dichtem Brustparenchym zeigen sich höhere entsprechende Detektionsraten und Differenzen der Detektionsraten als bei nicht dichtem Parenchym.

Diese Detektionsraten, wie auch ihre Differenzen, sind mit DBT+SM und mit DM konsistent höher als für Karzinome mit Grad 1. Die explorativen Analysen dieser großen randomisierten Studie deuten darauf hin, dass der Einsatz von DBT+SM im Screening zu einer gesteigerten Entdeckung prognoserelevanter Mammakarzinome führt.

ABSTRACT

Introduction Screening with digital breast tomosynthesis plus synthetic mammography (DBT+SM) increases invasive breast cancer detection compared to digital mammography (DM). Since a reduction in breast cancer mortality is largely

Studienteilnehmerinnen

Alle Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren werden alle 2 Jahre schriftlich zu einer Teilnahme am deutschen MSP eingeladen. In den Einzugsgebieten der TOSYMA-Studienzentren erhielten sie zusammen mit dem regulären Einladungsschreiben zusätzlich eine persönliche Studieneinladung mit Informationsmaterial. Nicht anspruchsberechtigt zur MSP-Teilnahme waren Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose bis zu 5 Jahre zuvor oder mit einer Mammografie innerhalb der letzten 12 Monate. Brustimplantate oder eine wiederholte TOSYMA-Teilnahme waren spezifische Ausschlusskriterien für die TOSYMA-Studie [7, 8, 9, 16, 17].

Erstellung der Screening-Untersuchung

In 17 Screening-Einheiten wurde an 21 Standorten (Niedersachsen Nordwest (Wilhelmshaven), Hannover, Niedersachsen Nord (Stade), Niedersachsen Mitte (Vechta), Niedersachsen Nordost (Lüneburg), Duisburg, Krefeld/Mönchengladbach/Viersen, Wuppertal/Solingen (Bergisches Land/Kreis Mettmann), Aachen-Düren-Heinsberg, Köln rechtsrheinisch (Bergisch Gladbach), Münster-Süd/Coesfeld, Bottrop, Gelsenkirchen, Recklinghausen, Minden-Lübbecke/Herford, Bielefeld/Gütersloh, Hamm/Unna/Märkischer Kreis (Schwerte), Höxter, Paderborn, Soest (Lippstadt), Münster-Nord/Warendorf) eine Studienteilnahme angeboten.

Sieben verschiedene Hersteller von Mammografie-Geräten wurden zur Erstellung der DBT+SM- oder DM-Untersuchung eingesetzt: Fujifilm Cooperation, Amulet Innovality, Tokyo, Japan (n=10 075), IMS Giotto, Class Tomo, Sasso Marconi, Italy (n=7970), Hologic, Lorad Selenia 3Dimensions, Malborough, US (n=10 955), Hologic, Lorad Selenia Dimensions, Malborough, US (n=40 645), Siemens Healthineers, MAMMOMAT Inspiration, Erlangen, Germany (n=6759), Siemens Healthineers, MAMMOMAT Revelation, Erlangen, Germany (n=12 917), GE Healthcare, Senographe Essential, Chicago, US (n=10 237).

Die Untersuchungen umfassten in beiden Studienarmen die kranial-kaudale und die medio-latero-oblique Projektion pro Brust. Im Testarm wurden neben den synthetischen, 2-dimensionalen Mammografien (SM) gestapelte Schichten von ≤ 1 mm Dicke zur Befundansicht rekonstruiert (DBT) [8, 9, 16, 17].

Befundung der Screening-Untersuchung und Abklärungsdiagnostik

Wie im laufenden MSP wurde in beiden Studienarmen eine unabhängige Doppelbefundung durch dieselben zertifizierten Befunder durchgeführt. Insgesamt umfasste die Screening-Studie 83 erfahrene Befunderinnen und Befunder, die zuvor Screening-Erfahrung von mindestens 2 Jahren und mehr als 5000 Screening-Befundungen pro Jahr hatten. Vor Beginn der TOSYMA-Studie wurden im Referenzzentrum Mammografie Münster DBT-Schulungen durchgeführt. Die Brustdicke wurde anhand der DM- bzw. SM-Bilder visuell den Kategorien A (lipomatös), B (fibroglandulär), C (heterogen dicht), D (extrem dicht) zugeordnet [18, 19]. Pro Standort gab es 4 bis 8 Befunder. Sie erhielten

ihre Liste von Studienuntersuchungen in einer gemischten Reihenfolge beider Studienarme, ohne dass der Studienarm vor der Fallanwahl in der Screening-Software zu identifizieren war. Bei Auffälligkeiten wurden die Ergebnisse mit dem/der programmverantwortlichen Arzt/Ärztin in der Konsensuskonferenz besprochen, um zu entscheiden, ob eine weiterführende Abklärungsdiagnostik indiziert war. Die Abklärungsdiagnostik nach Studienteilnahme unterschied sich nicht vom etablierten Ablauf des MSP und umfasste befundorientiert neben einer klinischen Untersuchung ggf. weitere mammografische Projektionen (z. B. Vergrößerungs-Mammografien oder mittels DBT), die Sonografie, MRT-Untersuchungen oder invasive Abklärungsverfahren.

Jeder der 32 beteiligten Pathologinnen und Pathologen stellte mindestens 100 Screening-Diagnosen pro Jahr und nahm zusätzlich zu den Selbstüberprüfungsverfahren alle 2 Jahre an einer obligatorischen Fortbildung teil. Das Training konzentrierte sich auf das weltweit empfohlene Nottingham-Grading-System, basierend auf dem semiquantitativen Scoring (1 bis 3) der Drüsendifferenzierung, der Kernpleomorphie und der Mitoseanzahl pro Quadratmillimeter (G1: Score Σ 3–5, G2: Score Σ 6–7, G3: Score Σ 8–9) [4, 20, 21].

Alle Screening-Daten wurden im Screening-Dokumentationssystem MaSc (KV-IT GmbH, Dortmund, Deutschland) gespeichert [8, 9, 16, 17].

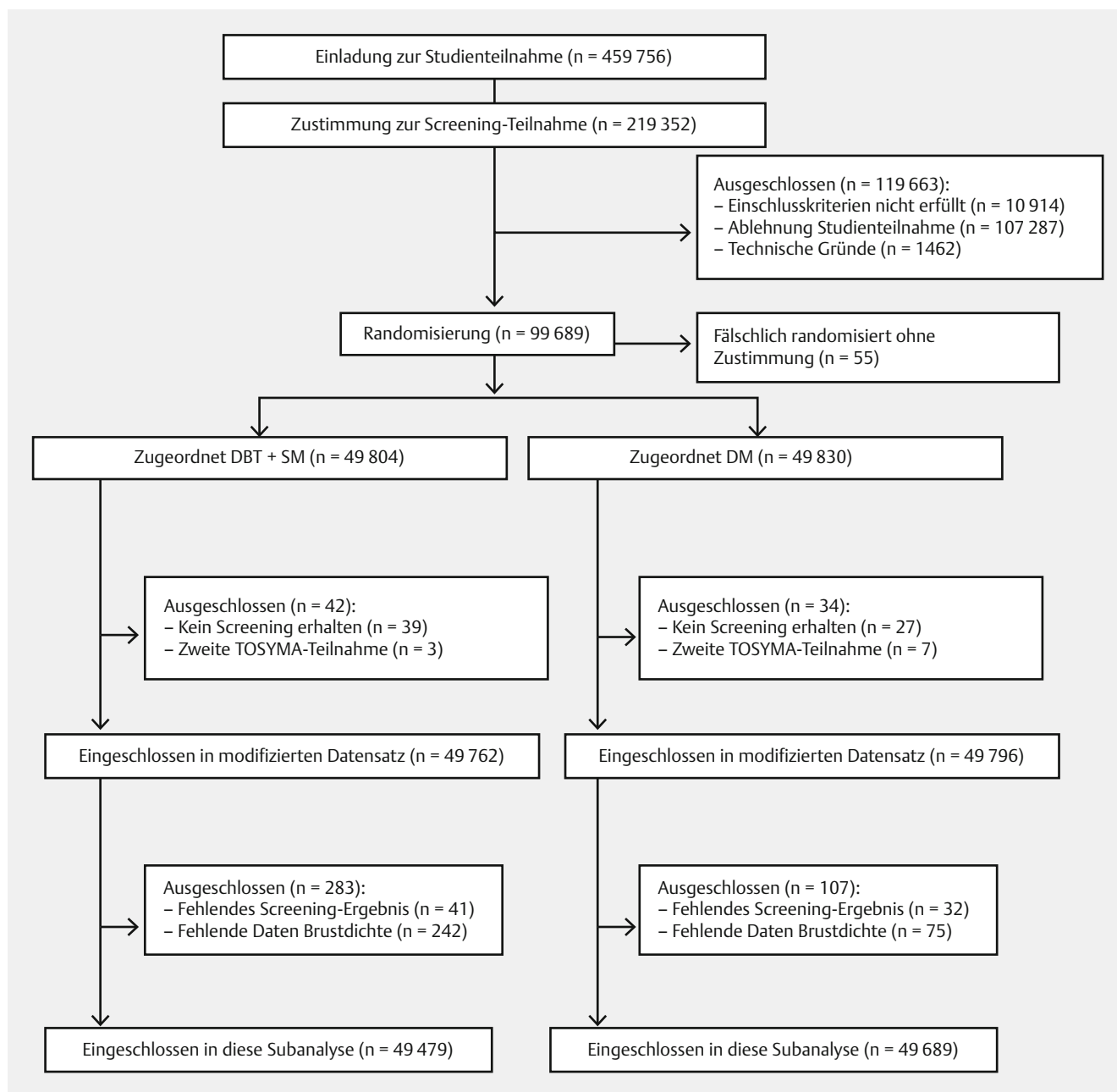
Studiendaten und statistische Auswertungen

Die Subanalyse umfasste 49 479 Teilnehmerinnen des DBT+SM-Arms und 49 689 Teilnehmerinnen des DM-Arms mit vollständiger Screening-Dokumentation einschließlich visueller Dichtekategorisierung (► **Abb. 1**). Es wurden deskriptive Analysen mit Stratifizierung der invasiven Detektionsraten (iCDR) nach histologischen Graden (Grad 1 vs. Grad 2 oder Grad 3) und Brustdichten (A+B: nicht dichte Brust vs. C+D: dichte Brust) pro Arm durchgeführt [18, 19]. Wenn sich beide Mammæ in der Dichte unterschieden, wurde die höhere Kategorie dokumentiert, im Fall von diskordanter Dichtekategorisierung in der unabhängigen Doppelbefundung wurde die höchste Dichtekategorie verwendet [9, 16, 17, 18, 19].

Die Resultate werden als absolute Anzahl invasiver Brustkrebs-erkrankungen und invasive Brustkrebsdetektionsraten (iCDR, pro 1000 untersuchte Frauen) in den beiden Studienarmen sowie als deren Differenz präsentiert. Die Ergebnisschätzer der Risikodifferenz werden mit einem 95 %-Wald-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Da es sich um eine explorative Analyse handelte, wurde keine Adjustierung für Mehrfachvergleiche vorgenommen und es werden keine p-Werte angegeben. Die statistischen Analysen erfolgten mit SAS-Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Ergebnisse

Im DM-Arm wurden unter 49 689 eingeschlossenen Teilnehmerinnen 240 invasive Mammakarzinome, im DBT+SM-Arm unter 49 479 eingeschlossenen Teilnehmerinnen 354 invasive Mammakarzinome entdeckt.



► **Abb. 1** Flussdiagramm zur Randomisierung in der TOSYMA-Studie und zum Einschluss in die aktuelle Subanalyse. TOSYMA: TOMosynthesis plus Synthesized MAMmography trial; DBT+SM: Digitale Brusttomosynthese und synthetische Mammografie; DM: Digitale Mammografie.

Invasive Mammakarzinomdetektion stratifiziert nach histologischem Grad

Im DM-Arm lag die iCDR von Mammakarzinomen Grad 1 bei 1,3 pro 1000 untersuchte Frauen (63/49 689), von Grad 2 oder Grad 3 bei 3,6 pro 1000 untersuchte Frauen (177/49 689).

Im DBT+SM-Arm betrug die iCDR von Grad 1 Tumoren 2,1 pro 1000 gescreente Frauen (104/49 479), von Grad 2 oder Grad 3 Tumoren 5,1 pro 1000 untersuchte Frauen (250/49 479).

Die Anzahl der Untersuchungen mit entdeckten Mammakarzinomen, die iCDR, die resultierenden Differenzen und KI zwischen den Studienarmen sind in ► **Tab. 1** ausgewiesen.

Invasive Mammakarzinomdetektion stratifiziert nach histologischem Grad und mammografischer Dichte

Im DM-Arm lag die iCDR von Grad 1 Mammakarzinomen bei 1,0 pro 1000 gescreente Frauen der Kategorien A/B (28/28 009) und bei 1,6 der Kategorien C/D (35/21 680). Die entsprechenden Raten lagen höher für Mammakarzinome Grad 2 oder Grad 3 mit 3,2 pro 1000 gescreente Frauen der Kategorie A/B (90/28 009) und 4,0 der Kategorien C/D (87/21 680).

Im DBT+SM-Arm betrug die iCDR von Grad 1 Tumoren 1,7 pro 1000 gescreente Frauen der Kategorien A/B (46/26 767) und 2,6 der Kategorie C/D (58/22 712). Die höchsten iCDRs fanden sich

► **Tab. 1** Vergleichende Detektionsraten invasiver Mammakarzinome mit Stratifizierung nach histologischem Grad beider Studienarme der RCT TOSYMA.

	DM	DBT+SM	Differenz iCDR (DBT+SM – DM) (95%-Wald-Konfidenzintervall)
Invasive Karzinome	240	354	114
G1	63	104	41
iCDR G1	1,3‰	2,1‰	0,8‰ (0,31–1,37)
G2+G3	177	250	73
iCDR G2+3	3,6‰	5,1‰	1,5‰ (0,66–2,30)

DM: Digitale Mammografie; DBT+SM: Digitale Brusttomosynthese und synthetische Mammografie; iCDR: Detektionsrate invasiver Mammakarzinome; G: histologischer Grad

für Mammakarzinome Grad 2 oder Grad 3 mit 4,5 pro 1000 gescreente Frauen der Kategorien A/B (120/26767) und 5,7 der Kategorien C/D (130/22712).

Die Anzahl der Untersuchungen mit entdeckten Mammakarzinomen, die iCDR, die daraus resultierenden Differenzen und KI zwischen den Studienarmen sind der ► **Tab. 2** zu entnehmen.

Die iCDR mit Stratifizierungen nach Tumorgrad und Dichte sind vergleichend zwischen den Studienarmen DM und DBT+SM in ► **Abb. 2** dargestellt (► **Abb. 3**).

Diskussion

Der erste primäre Endpunkt der 1. Studienphase der randomisierten, kontrollierten Studie TOSYMA untersuchte, ob DBT+SM zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Detektionsrate invasiver Mammakarzinome im Screening im Vergleich zum Standard, der DM, führt [7].

Nach Rekrutierungsende 12/2020 wurden 354 invasive Mammakarzinome bei 49715 Frauen des DBT+SM-Arm (invasive Detektionsrate 7,1 pro 1000 gescreente Frauen) und 240 invasive Mammakarzinome bei 49762 Frauen des DM-Arms (invasive Detektionsrate 4,8 pro 1000 gescreente Frauen) verzeichnet. Die invasive Brustkrebsdetektionsrate lag im Interventionsarm signifikant höher als im Kontrollarm (Odds Ratio [OR] 1,48; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,25–1,75; $p < 0,0001$) [8]. Die Detektionsrate für invasive Tumoren bis 20 mm Durchmesser war im Interventionsarm wesentlich höher als im Kontrollarm (OR 1,73; 95%-KI 1,41–2,13) [8]. Die Ergebnisse wurden ohne einen markanten Unterschied in den Rückrufraten zwischen beiden Studienarmen erreicht (DBT+SM: 4,9%, DM: 5,1%).

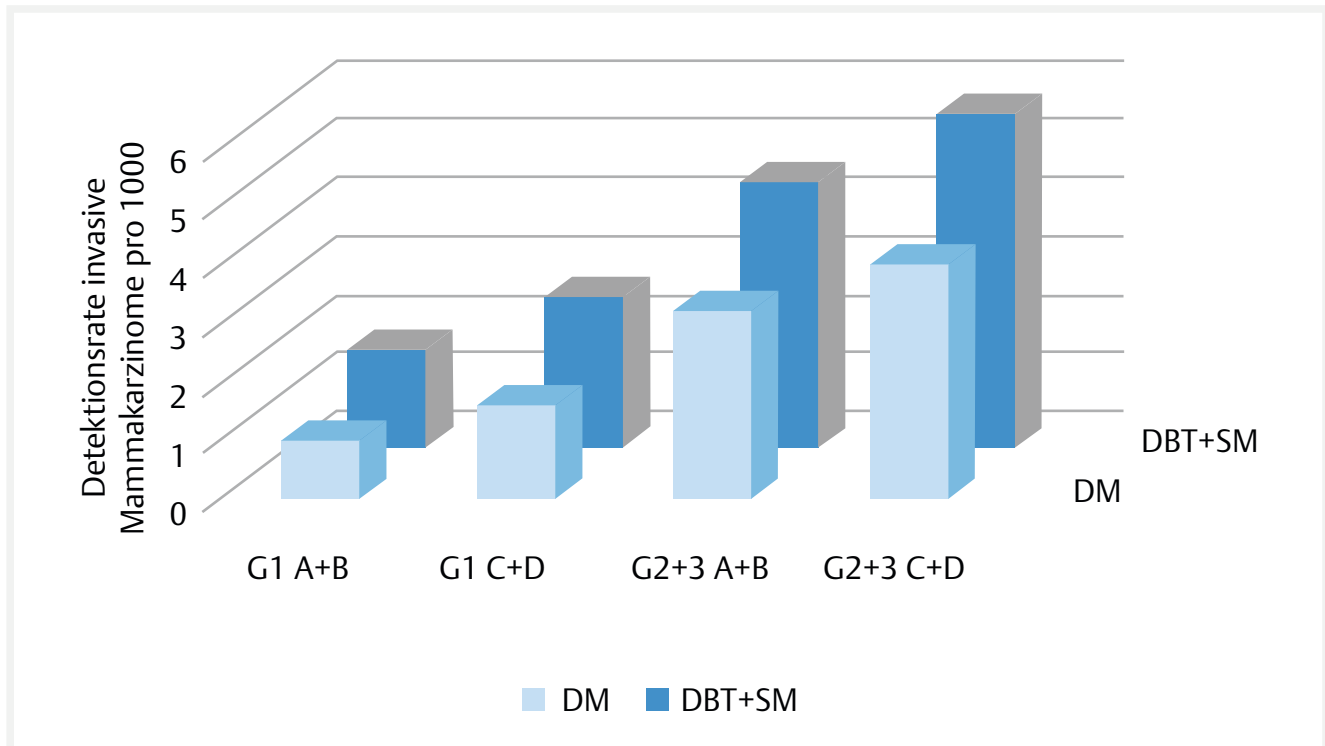
► **Tab. 2** Vergleichende Detektionsraten invasiver Mammakarzinome mit Stratifizierung nach histologischem Grad und Brustparenchymdichte beider Studienarme der RCT TOSYMA.

	DM	DBT+SM	Differenz iCDR (DBT+SM – DM) (95%-Wald-Konfidenzintervall)
Invasive Mammakarzinome G1			
Invasive Karzinome A+B	28	46	18
iCDR A+B	1,0‰	1,7‰	0,7‰ (0,06–1,38)
Invasive Karzinome C+D	35	58	23
iCDR C+D	1,6‰	2,6‰	1,0‰ (0,05–1,80)
Invasive Mammakarzinome G2+3			
Invasive Karzinome A+B	90 (69+21)	120 (96+24)	30 (27+3)
iCDR A+B	3,2‰	4,5‰	1,3‰ (0,20–2,35)
Invasive Karzinome C+D	87 (72+15)	130 (106+24)	43 (34+9)
iCDR C+D	4,0‰	5,7‰	1,7‰ (0,38–3,06)

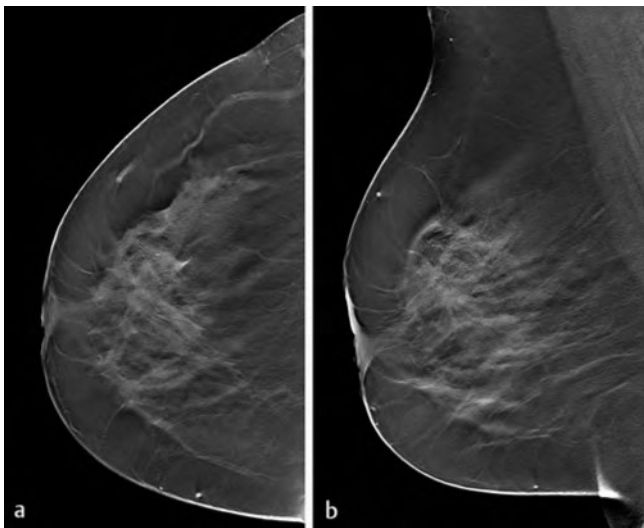
DM: Digitale Mammografie; DBT+SM: Digitale Brusttomosynthese und synthetische Mammografie; iCDR: Detektionsrate invasiver Mammakarzinome; G: Histologischer Grad; A+B: Nicht dichte Brust; C+D: Dichte Brust

Der PPV1 lag mit DBT+SM höher als mit DM (DBT+SM: 17,2%, DM: 12,3%) [8] (TOSYMA-1).

Derzeit fehlen in der Literatur noch eindeutige Belege dafür, dass das DBT-Screening zu einer gesteigerten Wirksamkeit gegenüber dem DM-Screening führt, insbesondere durch eine Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität. Der Anstieg der Detektionsraten durch DBT+SM könnte auf ein steigendes Ausmaß an Überdiagnosen zurückzuführen sein, d. h. Karzinomdiagnosen, die zu keiner symptomatischen oder lebensbedrohlichen Erkrankung zeitlebens vorangeschritten wären [21, 22]. Daher wurde in der TOSYMA-Studie eine 2. Phase ergänzt, in der die Inzidenzen von invasiven Intervallkarzinomen über 24 Monate nach der Screening-Untersuchung untersucht werden (TOSYMA-2). Inter-



► **Abb. 2** Vergleichende Detektionsraten invasiver Mammakarzinome mit Stratifizierung nach histologischem Grad und Brustparenchymdichte beider TOSYMA-Studienarme. DM: Digitale Mammografie; DBT+SM: Digitale Brusttomosynthese und synthetische Mammografie; G: Histologischer Grad; A+B: Nicht dichte Brust; C+D: Dichte Brust.



► **Abb. 3** . Digitale Brust-Tomosynthese der rechten Brust im **a** craniocaudalen (cc) und **b** mediolateral-obliquen (mlo) Strahlengang. In den Einzelschichten stellt sich rechts oben außen in beiden Projektionsebenen eine Architekturstörung dar. Histologie: Invasiv lobuläres Mammakarzinom, pT2 (31 mm), pN0, cM0, G2.

vallkarzinome gelten als wichtiger klinischer Surrogatendpunkt für die Screening-Bewertung [23]. Ergebnisse zu diesem zweiten primären Ziel der TOSYMA-Studie werden 2024/2025 erwartet [7].

Zusätzlich erscheint eine ergänzende, screeningnähere Bewertung auf der Grundlage prognostischer Tumorparameter sinnvoll [9]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass der histologische Grad, ein etablierter Indikator für Tumorwachstumsraten, mit der Prognose assoziiert ist [11, 24, 25]. Die Ergebnisse des schwedischen Two County Trial zeigen, dass der histologische Tumorgrad zum Zeitpunkt der Diagnose, ähnlich wie der Lymphknotenstatus und die Tumorgroße, einen langfristigen Einfluss auf das spätere Überleben hat [26].

Diese prognostische Bedeutung des histologischen Grades spiegelt sich auch in der unterschiedlichen Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität durch Screeningdetektion in der schwedischen Two County Studie wider. Diese beträgt für screeningdetektierte Grad-3-Tumore 35%, für Grad-2-Tumore 32%, hingegen für Grad-1-Tumore lediglich 6% [11]. Dieser Einfluss des Gradings ist langfristig und trägt dazu bei, dass die Auswirkungen von Screening-Programmen auf die Sterblichkeitsrate von Brustkrebs noch viele Jahre später sichtbar sind; der Effekt ist am stärksten in den ersten 5 Jahren, besteht aber bis 15 Jahre fort [26].

Ergebnisse der hier vorliegenden explorativen TOSYMA-Subanalyse zeigen, dass in beiden Studienarmen höhere Brustkrebsdetektionsraten von Mammakarzinomen Grad 2 oder 3 als von Grad 1 erreicht werden. Der Unterschied, der mit DBT+SM vs. DM erreicht wird, ist für iCDR von Tumoren mit Grad 2 oder 3 größer als für Grad 1. Frühe Mammakarzinome Grad 1 tragen mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Überdiagnosen bei als Mamma-

karzinome Grad 2 oder 3, sodass dessen Raten unter frühen Tumordiagnosen im Stadium IICC I von Interesse sind.

Im Unterschied zu dieser früheren Subanalyse von TOSYMA, welche die gradabhängige Detektion für das frühe Tumorstadium IICC I analysierte [9], umfasst diese Subanalyse screeningdetektierte Mammakarzinome aller Tumorstadien. Die Ergebnisse sind konsistent: Sowohl in der Detektion des frühen Tumorstadiums wie auch einschließlich der fortgeschrittenen Karzinomstadien führt Screening zu einer höheren Detektion von Tumoren mit Grad 2 oder 3 als von Tumoren mit Grad 1. Dabei führt DBT+SM zu höheren Raten als DM, wobei die höchsten Raten bei dichtem Brustparenchym beobachtet werden [9]. TOSYMA ergänzt Informationen zu prognostischen Merkmalen, die darauf hindeuten, dass im DBT+SM-Arm die höhere iCDR bei Frauen mit dichtem Parenchym überwiegend auf der Detektion screeningrelevanterer Mammakarzinome mit Grad 2 oder 3 basiert und nicht auf der Detektion von Mammakarzinomen mit Grad 1 [27, 28]. Zwar nimmt auch die Detektion von Karzinomen mit Grad 1 mit DBT+SM im Vergleich zu DM zu, sie erreicht aber ein niedrigeres Ausmaß als die Rate der prognoserelevanteren Karzinome vom Grad 2 oder 3.

TOSYMA ist die bisher größte randomisiert-kontrollierte Screening-Studie zur Untersuchung von DBT+SM vs. DM mit fast 100 000 Studienteilnehmerinnen. Sie ermöglicht ergänzende explorative Auswertungen auf der Basis einer erfolgreichen Randomisierung. Der pragmatische Ansatz hat ein hohes Maß an externer Validität und belegt auch die praktische Umsetzbarkeit, insbesondere aufgrund der Einbeziehung zahlreicher Screening-Einheiten und Gerätetechnologien. Radiologische Fachkräfte und Ärzte wurden vor Studienbeginn geschult. Alle Studienärzte waren erfahren und unterschieden sich weder zwischen den Studienarmen noch zwischen der Studie und dem Routine-Screening [17].

Die Studie hat auch Limitationen. TOSYMA analysierte nur eine Screening-Runde, daher könnten die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch einen initialen Prävalenz-Screening-Effekt mit DBT+SM beeinflusst sein. Darüber hinaus könnte eine Lernkurve in der Befundung von Tomosynthesen vorhanden sein. Durch einen Zugang zur Screening-Untersuchung bzw. Screening-Software waren die TOSYMA-Ärzte bezüglich des Studienarms nicht verblindet [17].

Fazit

Die explorativen Analysen dieser großen randomisierten Studie deuten darauf hin, dass der Einsatz von DBT+SM im Screening zu einer gesteigerten Entdeckung prognoserelevanter Mammakarzinome führt (TOSYMA-1). Ob die höhere Brustkrebsdetektion durch DBT+SM zu einem messbaren Unterschied der invasiven Intervallkarzinomraten als ein wichtiger Surrogatindikator zwischen beiden Studienarmen führt, wird nach Auswertung der Nachverfolgungsdaten 2024/2025 geprüft werden können (TOSYMA-2).

Fördermittel

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG HE 1646/5-1, HE 1646/5-2)

Danksagung

Wir bedanken uns bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie TOSYMA sowie bei allen teilnehmenden Frauen. Ein besonderer Dank gilt den rekrutierenden Screening-Einheiten bzw. Studienzentren, dem interdisziplinären Studienteam der Universität Münster (Klinik für Radiologie, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Institut für Biometrie und klinische Forschung, Zentrum für Klinische Studien) sowie dem *Data and Safety Monitoring Board* repräsentiert durch: Mary Andresen-Khanlian, Sonja Baier, Christina Barduna, Josiane Bedrossian-Pfingsten, Wilfried Belder, Stefan Bergeest, Wilfried Berning, Markus Blumenröther, Andrea Böhmert, Alexander Brand, Frank Brasch, Michael Bremme, Seyhan Cubukcu, Jörg Czwoydzinski, Bele Dablé, Caroline Dietz, Wilhelm Freitag, Margret Ganseforth, Daniel Gödde, Reinhard Golz, Axel Gräwingholt, Bettina Grundner, Regine Hacke, Stefan Hanning, H.-G. Heidecker, Bernhard Hemmerlein, Ingeborg Henseleit, Michael Hirning, Reinhard Hovestadt, Axel Ifflaender, Smaragdo Kapsimalakou, H.-U. Kasper, Uwe Keske, Bernd Kirchner, Guido Knapp, Ruth Knüchel-Clarke, Ulrich Krause, Miriam Kirschke, Cornelius Kuhn, Thomas Lehnen, Michael Leichsenring, Peter Liersch, Dorothea Meyer, Ulrike Meyer-Johann, Elke Nekolla, Frank Nellissen, Anja Peters, Annette Pfitzenmaier, Friederike Poche-de-Vos, Doris Polenske, Jost Porrmann, Peter Prodehl, Regine Rathmann, Joachim Ritter, Lars Rühle, Denise Rüther, Barbara Schaefer, Gudrun Schlake, Elke Schmidt-Eversheim, Filip Schmidt-Petersen, Harald Schulz, Kirsten Schulze, Regina Schwanitz-Gräwingholt, Per Skaane, Alexander Sommer, Karin Spieker, Simona Spital, Karl Struckmann, Markus Stuhmann, Guido Süttmann, Renate Tewaag, Ulrike Theus, Thilo Töllner, Mark Tsesarskiy, Claudia Verloh, Bernd Weimar, Ingo Wendt, Jürgen Wiesmann, Cornelia Wunsch, Stephanie Zobel.

Interessenkonflikt

S.W. Honorare für Vorträge vom Referenzzentrum für Mammographie Münster; leitende Funktion im Referenzzentrum für Mammographie in Münster und der zugehörigen Referenz-Screening-Einheit; Vorstandsmitglied der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie; erhielt vor Beginn der TOSYMA-Studie von allen Anbietern unentgeltlich Trainingsfälle für das Befundertraining im Referenzzentrum für Mammographie Münster. V.W.E. Keine relevanten Beziehungen. H.W.H. Keine relevanten Beziehungen. T.D. Keine relevanten Beziehungen. J.G. Beratungshonorare von Dr. August Wolff, Ecker + Ecker, QUIRIS Healthcare und TESARO; Honorare für Vorträge von Roche und TESARO; Teilnahme an einem Data and Safety Monitoring Board oder Advisory Board für die TOMA-HAWK-Studie (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) und Ruxo-BEAT-Studie (RWTH Aachen). W.H. Honorare für Vorträge des Referenzzentrums für Mammographie Münster; Leitung des Referenzzentrums für Mammographie in Münster und der zugehörigen Referenz-Screening-Einheit; Vorstandsmitglied/Mitglied der Europäischen Gesellschaft für Radiologie, der Deutschen Röntgengesellschaft, der European Society of Breast Imaging, der Deutschen Gesellschaft für Senologie und des Deutschen Röntgenmuseums; erhielt vor Beginn der TOSYMA-Studie von allen Anbietern unentgeltlich Trainingsfälle für das Befundertraining im Referenzzentrum für Mammographie Münster.

Literatur

- [1] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Breast-cancer screening-viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372: 2353–2358. doi:10.1056/NEJMs1504363
- [2] Marmot MG, Altman DG, Cameron DA et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 2013; 108: 2205–2240. doi:10.1038/bjc.2013.177

- [3] Waldmann A, Hübner J, Katalinic A. Trends Over Time in Breast-Cancer-Specific Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 538–539. doi:10.3238/arztebl.m2021.0182
- [4] Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edn. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. doi:10.1093/annonc/mdm481
- [5] Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249. doi:10.3322/caac.21660
- [6] Chong A, Weinstein SP, McDonald ES et al. Digital breast tomosynthesis: concepts and clinical practice. *Radiology* 2019; 292: 1–14. doi:10.1148/radiol.2019180760
- [7] Weigel S, Gerß J, Hense HW et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised images vs. standard full-field digital mammography in population-based screening (TOSYMA): protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018. doi:10.1136/bmjopen-2017-020475
- [8] Heindel W, Weigel S, Gerß J et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography vs. digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 601–611. doi:10.1016/S1470-2045(22)00194-2
- [9] Weigel S, Heindel W, Decker T et al. TOSYMA Screening Trial Study Group. Digital Breast Tomosynthesis vs. Digital Mammography for Detection of Early-Stage Cancers Stratified by Grade: A TOSYMA Subanalysis. *Radiology* 2023; 309 (3): e231533
- [10] Arpino G, Milano M, De Placido S. Features of aggressive breast cancer. *Breast* 2015; 24: 594–600. doi:10.1016/j.breast.2015.06.001
- [11] Tabar L, Chen TH, Yen AM et al. Effect of Mammography Screening on Mortality by Histological Grade. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27: 154–157. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0487
- [12] Kerin EP, Davey MG, McLaughlin RP et al. Comparison of the Nottingham Prognostic Index and OncotypeDX(c) recurrence score in predicting outcome in estrogen receptor positive breast cancer. *Breast* 2022; 66: 227–235. doi:10.1016/j.breast.2022.11.001
- [13] Lemij AA, Baltussen JC, de Glas NA et al. Gene expression signatures in older patients with breast cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 181: 103884
- [14] Sparano JA, Cragger MR, Tang G et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39: 557–564. doi:10.1200/JCO.20.03007
- [15] Taylor C, McGale P, Probert J et al. Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer diagnosed in England, 1993–2015: population based observational cohort study. *BMJ* 2023; 381: e074684
- [16] Weigel S, Heindel W, Hense HW et al. TOSYMA Screening Trial Study Group. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. *Radiology* 2023; 306 (2): e221006
- [17] Weigel S, Hense HW, Weyer-Elberich V et al. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis: Is independent double reading still required? *Rofo* 2024; 196 (8): 834–842. doi:10.1055/a-2216-1109
- [18] D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th ed. Reston: VA: American College of Radiology; 2013
- [19] Lee CH, Destounis SV, Friedewald SM et al. DIGITAL BREAST TOMOSYNTHESIS (DBT) GUIDANCE, A supplement to ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th ed. Reston: VA: American College of Radiology; 2013
- [20] Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3153–3158. doi:10.1200/JCO.2007.15.5986
- [21] Autier P, Boniol M, Koechlin A et al. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *BMJ* 2017; 5: 359. doi:10.1136/bmj.j5224
- [22] Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G et al. EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19: 42–56
- [23] Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006
- [24] Krishnamurti UG, Fitzgibbons PL, Connolly JL. College of American Pathologists - Protocol for the Examination of Biopsy Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast Cancer Protocol Templates. Zugriff am 25.04.2024 unter <https://www.cap.org/protocols-and-guide-lines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- [25] Henson DE, Ries L, Freedman LS et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68: 2142–2149. doi:10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142::aid-cnrcr2820681010>3.0.co;2-d
- [26] Warwick J, Tabar L, Vitak B et al. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100: 1331–1336. doi:10.1002/cncr.20140
- [27] Rafferty EA, Durand MA, Conant EF et al. Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. *JAMA* 2016; 315: 1784–1786. doi:10.1001/jama.2016.1708
- [28] Østerås BH, Martinsen ACT, Gullien R et al. Digital mammography vs. breast tomosynthesis: impact of breast density on diagnostic performance in population-based screening. *Radiology* 2019; 293: 60–68. doi:10.1148/radiol.2019190425