

# Radiologische Tumorzeichen von Mammakarzinomen im UICC-Stadium I: Subanalyse der randomisierten kontrollierten Studie TOSYMA

## Radiological Tumor Signs of Breast Cancer in UICC Stage I: Subanalysis of the Randomized Controlled Trial TOSYMA

Autorinnen/Autoren

Stefanie Weigel<sup>1</sup> , Hans Werner Hense<sup>2</sup> , Veronika Weyer-Elberich<sup>3</sup>, Joachim Gerss<sup>3</sup> , Walter Heindel<sup>1</sup> 

### Institute

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

### Keywords

breast, digital radiography, screening, breast cancer, digital breast tomosynthesis, digital mammography

eingereicht 2.9.2024

akzeptiert nach Revision 17.2.2025

Artikel online veröffentlicht 2025

### Bibliografie

Rofo

DOI 10.1055/a-2544-9085

ISSN 1438-9029

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefanie Weigel

Clinic for Radiology and Reference Center for Mammography Münster, University of Münster Faculty of Medicine, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Germany  
weigels@uni-muenster.de

 English version at: <https://doi.org/10.1055/a-2544-9085>.

### ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel** Die randomisierte kontrollierte, multizentrische TOSYMA-Studie zeigte eine Überlegenheit der Kombination aus digitaler Brust-Tomosynthese und synthetischer Mammografie (DBT+SM) gegenüber der digitalen Mammografie (DM) hinsichtlich der Detektionsrate invasiver Mammakarzinome im Stadium UICC I. In dieser Subanalyse wurden die mammografischen Tu-

morzeichen der in jedem Studienarm entdeckten Mammakarzinome im Stadium I, stratifiziert nach dem histologischen Grad, verglichen.

**Materialien und Methoden** Diese Subanalyse inkludierte im DBT+SM-Arm 49 462 Frauen und im DM-Arm 49 669 Frauen nach 1:1 Randomisierung von 7/2018 bis 12/2020. Die in der Konsensuskonferenz dokumentierten mammografischen Auffälligkeiten wurden für Mammakarzinome im Stadium UICC I basierend auf verschiedenen Tumorzeichen (wie Herdbefunde, Mikroverkalkungen, Architekturstörungen bzw. deren Kombination) erhoben. Berechnet wurden die Detektionsraten (pro 10 000 gescreenter Frauen) mit Differenzierung des Grads 1 von den Graden 2 oder 3.

**Ergebnisse** G1-Karzinome wurden mit DBT+SM bei 6,5/10 000 gescreenter Frauen allein durch Herdbefunde (+1,5/10 000 versus DM), bei 2,4/10 000 (+1,6/10 000) durch Architekturstörungen und bei 1,2/10 000 (+0,8/10 000) durch Mikroverkalkungen detektiert. Mehrere Tumorzeichen (Kombinationen) lagen bei 7,9/10 000 (+6,1/10 000) vor. Grad-2- oder -3-Karzinome wurden mit DBT+SM bei 13,7/10 000 allein durch Herdbefunde (+2,6/10 000 versus DM), bei 4,9/10 000 durch Mikroverkalkungen (+2,3/10 000) und bei 3,6/10 000 durch Architekturstörungen (+2,0/10 000) detektiert. Kombinationen von Tumorzeichen lagen bei 10,1/10 000 (+6,3/10 000) vor.

**Schlussfolgerung** Die Detektionsrate von Mammakarzinomen im UICC-Stadium I ist im DBT+SM-Screening höher als im DM-Screening: Dazu tragen sowohl singuläre Tumorzeichen als auch ihre Kombinationen bei. Dabei werden im DBT+SM-Screening vor allem häufiger Mammakarzinome Grad 2 oder 3 im UICC-Stadium I entdeckt, was überwiegend auf Kombinationen radiologischer Tumorzeichen zurückzuführen ist.

### Kernaussagen

- DBT+SM detektiert mehr Grad-2- oder -3-UICC I-Mammakarzinome als DM.
- Dieser Zugewinn an Detektionsrate resultiert vor allem aus Kombinationen einzelner Tumorzeichen.
- Nahezu hälftig beruht dieser Zugewinn auf singulären Zeichen: Herdbefunden, Mikroverkalkungen und Architekturstörungen.

**Zitierweise**

- Weigel S, Hense HW, Weyer-Elberich V et al. Radiological Tumor Signs of Breast Cancer in UICC Stage I: Subanalysis of the Randomized Controlled Trial TOSYMA. Rofo 2025; DOI 10.1055/a-2544-9085

**ABSTRACT**

**Purpose** The randomized controlled, multicenter TOSYMA study showed a superiority of the combination of digital breast tomosynthesis and synthetic mammography (DBT+SM) over digital mammography (DM) in the detection rate of invasive breast cancer at stage UICC I. In this subanalysis, we compared the mammographic tumor signs of UICC I stage breast cancers detected in each study arm and stratified according to histological grade.

**Materials and Methods** This subanalysis included 49,462 women in the DBT+SM arm and 49,669 women in the DM arm after 1:1 randomization from July 2018 to December 2020. The mammographic abnormalities documented at the consensus conference were collected for breast cancers in stage UICC I based on various tumor signs (such as masses, microcalcifications, architectural distortions, or their combinations). The detection rates (per 10,000 screened women) were calculated with differentiation of grade 1 and grade 2 or 3 cancers.

**Results** Grade 1 cancers were detected using DBT+SM in 6.5/10,000 screened women only by masses (+1.5/10,000 versus DM), in 2.4/10,000 (+1.6/10,000) by architectural distortions, and in 1.2/10,000 (+0.8/10,000) by microcalcifications. Combinations of tumor signs were present in 7.9/10,000 (+6.1/10,000) screened women. Grade 2 or 3 cancers were detected by DBT+SM in 13.7/10,000 by masses (+2.6/10,000 versus DM), in 4.9/10,000 by microcalcifications (+2.3/10,000), and in 3.6/10,000 by architectural distortions (+2.0/10,000). Combinations were present in 10.1/10,000 (+6.3/10,000) screened women.

**Conclusion** In DBT+SM screening, the detection rate of UICC I breast cancers is higher compared to DM: both, individual tumor signs and their combinations contribute to this finding. The detection rate of UICC I grade 2 or 3 cancers is higher in DBT+SM screening than in DM screening mainly due to the combination of tumor signs.

**Key Points**

- DBT+SM detects more grade 2 or 3-UICC I breast cancers than DM.
- This increase in detection rate results mainly from a combination of tumor signs.
- Nearly half of the increase relates to individual signs: masses, microcalcifications, and architectural distortions.

**Einleitung**

In früheren randomisierten, kontrollierten Studien (randomized controlled trials; RCT) zum Mammografie-Screening fand man, dass die Mortalität an Brustkrebs unter eingeladenen Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren um 20–25% reduziert war [1]. Diese Effekte wurden durch große systematische Reviews von prospektiven Beobachtungsstudien bestätigt [2, 3].

Die Vorteile von Brustkrebs-Screening-Programmen resultieren aus der Detektion der Tumore bereits in frühen Stadien, in denen die Therapie häufig weniger eingreifend und die Prognose deutlich günstiger ist [4, 5, 6]. Innerhalb dieser Gruppe früh entdeckter, nicht-metastasierter Mammakarzinome hängt die Prognose vor allem von intrinsischen Faktoren ab, insbesondere vom histologischen Grading [7, 8]. So senkt die Detektion von Mammakarzinomen der Grade 2 bzw. 3 die brustkrebsbedingte Mortalität stärker als die von Mammakarzinomen des Grades 1 (Risikoreduktion 0,68 bzw. 0,65 vs. 0,94) [9].

Aus radiologischer Sicht reduziert die digitale Brust-Tomosynthese (DBT) im Vergleich zur digitalen Mammografie (DM) die Tumormaskierung durch überlagerndes Brustgewebe [10]. Die im deutschen Mammografie-Screening-Programm (MSP) eingebettete randomisierte kontrollierte Studie TOSYMA (TOMosynthesis plus SYNthesized MAMmography Screening Study) belegte bei Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren, dass die Entdeckungsrate für invasiven Brustkrebs bei einem Screening mit DBT plus synthetisierter Mammografie (DBT+SM) signifikant höher liegt (71/10 000 gescreente Frauen) als mit DM (48/10 000) [11]. Eine nachfolgende Subanalyse zeigte, dass mit DBT+SM die Detektionsrate

von Mammakarzinomen im UICC-Stadium I (Tumorgröße bis 20 mm ohne regionale Metastasierung oder Fernmetastasierung) markant erhöht war und sich diese Erhöhung vor allem durch die Entdeckung von Stadium-I-Karzinomen der Grade 2 oder 3 ergab (+12,3 pro 10 000 im Vergleich zu DM) [12].

Um die radiologische Aufmerksamkeit in der Screening-Befundung für die Entdeckung solcher Mammakarzinome zu schärfen, sind Wissen und Kenntnis der zur Entdeckung führenden mammografischen Tumorzeichen bedeutsam. Die hier vorliegende explorative Subanalyse der TOSYMA-Studie vergleicht deshalb die Häufigkeit der einzelnen mammografischen Tumorzeichen und ihre Kombinationen, die in der Screeninggruppe mit DBT+SM und jener mit DM zur Entdeckung von Mammakarzinomen im Stadium I geführt haben, und untersucht, ob sich die morphologischen Kriterien unter Berücksichtigung des histologischen Grades unterscheiden.

**Materialien und Methoden****Studiendesign**

Die Phase 1 der TOSYMA-Studie wurde von Juli 2018 bis Dezember 2020 in 17 Screening-Einheiten in den Bundesländern Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen durchgeführt. Dabei wurden 99 689 Frauen mit einer 1:1-Randomisierung dem Testarm (DBT+SM) oder dem Kontrollarm (DM) zugeordnet. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt und von zwei weiteren Ethikkommissionen positiv bewertet. Alle

Studienteilnehmerinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis. Das Studienprotokoll, die Ergebnisse des ersten primären Endpunkts – unter Einschluss einiger sekundärer Endpunkte – sowie mehrere explorative Subanalysen wurden bereits veröffentlicht [11, 12, 13, 14, 15, 16].

## Studienteilnehmerinnen

Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahre wurden zweijährlich schriftlich zu einer Teilnahme am deutschen MSP eingeladen, infolge einer Coronaregelung temporär bis 70 Jahre. In den Einzugsgebieten der Studienzentren wurde dem regulären Einladungsschreiben eine persönliche Einladung zur TOMSYA-Studie zugefügt. Nicht anspruchsberechtigt 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 der Studie [13, 15].

## Erstellung der Screening-Untersuchung

An 21 Standorten wurde eine Studienteilnahme angeboten (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).

Sieben verschiedene Hersteller von Mammografie-Geräten wurden zur Erstellung der DBT+SM oder DM-Untersuchung eingesetzt: Amulet Innovality (Fujifilm Cooperation, Tokyo, Japan; n=10,075 Untersuchungen), Class Tomo (IMS Giotto, Sasso Marconi, Italy; n=7,970), Lorad Selenia 3Dimensions (Hologic, Malborough, USA; n=10,955), Lorad Selenia Dimensions (Hologic, Malborough, USA; n=40,645), MAMMOMAT Inspiration (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany; n=6,759), MAMMOMAT Revelation (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany; n=12,917), Senographe Essential (GE Healthcare, Chicago, USA; n=10,237).

Die Untersuchungen umfassten in beiden Studienarmen die cranio-caudale und die medio-lateral-oblique Projektion pro Brust. Im Testarm wurden neben den synthetisierten Mammografien (SM) gestapelte Schichten von  $\leq 1$  mm Dicke zur Befundansicht rekonstruiert [11, 13, 15].

## Mammografische Befundung

Wie im laufenden MSP wurde in beiden Studienarmen eine unabhängige Doppelbefundung durch dieselben zertifizierten Ärztinnen und Ärzte durchgeführt. Insgesamt wirkten 83 erfahrene Befunderinnen bzw. Befunder mit, die eine vorherige Screening-Erfahrung von mindestens zwei Jahren mit mindestens 5000 Screening-Befundungen pro Jahr aufwiesen. Vor Beginn der TOSYMA-Studie wurden für alle Studienärztinnen und -ärzte DBT-Schulungen durch das Referenzzentrum Mammographie Münster durchgeführt.

Bei Auffälligkeiten wurden die Ergebnisse mit der/dem Programmverantwortlichen Ärztin bzw. Arzt in der Konsensuskonferenz besprochen, um über eine weiterführende Abklärungsdiagnostik zu entscheiden. Während der Konsensuskonferenz wurden die mammografischen Auffälligkeiten, die einen Rückruf veranlassten, digital dokumentiert und für die aktuelle Subanalyse verwendet.

Die Abklärungsdiagnostik bei Studienteilnehmerinnen unterschied sich nicht vom etablierten Ablauf des MSP und umfasste Befund-orientiert neben einer klinischen Untersuchung ggf. weitere mammografische Projektionen (z. B. Vergrößerungsmammografien oder DBT), die Sonografie, MR-Untersuchungen oder minimal-invasive Abklärungsverfahren.

Alle Screening-Daten wurden im Dokumentationssystem MaSc (KV-IT GmbH, Dortmund, Deutschland) elektronisch zentral gespeichert [15].

## Histologische Beurteilung

32 beteiligte Pathologinnen bzw. Pathologen, alle mit mindestens 15 Jahren Erfahrung, stellten mindestens 100 histopathologische Diagnosen im Rahmen des MSP jährlich und besuchten alle zwei Jahre eine obligatorische Schulung neben Selbstüberprüfungsverfahren. Das Studientraining fokussierte das Nottingham-Grading-System für invasive Karzinome, basierend auf einer semiquantitativen Bewertung (1 bis 3) der Drüsendifferenzierung, des Kernpleomorphismus und der Mitoseanzahl pro Quadratmillimeter (G1: Score $\Sigma$  3–5, G2: Score $\Sigma$  6–7, G3: Score $\Sigma$  8–9) [4, 8, 12, 17].

## Studiendaten

Die Stadien der Mammakarzinome wurden anhand der postoperativen Histologiebefunde oder – im Fall einer neoadjuvanten Behandlung – klinisch-bildgebend gemäß der TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) eingestuft [18]. Bei multifokalen oder multizentrischen Karzinomen wurde der größte Tumordurchmesser für das Staging verwendet [18], bei bilateralem Brustkrebs wurde die Seite mit der höchsten TNM-Klassifikation verwendet. Das UICC-Stadium I ist definiert als eine Tumorgroße  $\leq 20$  mm (T1), keine regionalen Metastasen (N0, N1mi) und keine Fernmetastasen (M0). Frauen mit Mammakarzinomen im Stadium I wurden in zwei Gruppen unterteilt, solche mit dem histologischen Grad 1 und solche mit den Graden 2 oder 3. Bei Multifokalität oder Multizentrität wurde der höchste Grad herangezogen.

Zuvor publizierte TOSYMA-Studienergebnisse berichteten die Detektionsraten von invasivem Brustkrebs (iCDR) pro 10 000 untersuchten Frauen stratifiziert nach Stadium und histologischem Grad entsprechend genannter Gruppenbildung [12]. Dieses Kollektiv liegt auch dieser Subanalyse zugrunde. In diesem wurden von 99 689 randomisierten Frauen 66 Frauen, die sich keiner Studienuntersuchung unterzogen hatten und zehn Frauen, die wiederholt an der TOSYMA-Studie teilnahmen, aus dem Analysesatz ausgeschlossen. Zudem wurden Frauen mit fehlenden Daten zum Screening-Ergebnis, der Brustdichte und zum UICC-Stadium exkludiert. Die aktuelle Subanalyse inkludierte entsprechend 49 462 Frauen im DBT+SM-Arm und 49 669 Frauen im DM-Arm [12].

► **Tab. 1** Häufigkeiten mammografischer Tumorzeichen von Mammakarzinomen im Stadium I mit entsprechenden Detektionsraten der randomisiert-kontrollierten Screening-Studie TOSYMA.

| Mammografische Tumorzeichen* | DM<br>Anzahl Mammakarzinom<br>Stadium I<br>(DR pro 10 000) | DBT+SM<br>Anzahl Mammakarzinom<br>Stadium I<br>(DR pro 10 000) | Differenz<br>Anzahl<br>DBT+SM – DM | Differenz<br>Detektionsrate<br>DBT+SM – DM<br>pro 10 000 |
|------------------------------|--|--|------------------------------------|--|
| Herdbefund                   | 80 (16,1)  | 100 (20,2)   | 20                                 | +4,1   |
| Kombination                  | 28 (5,6)   | 89 (18,0)  | 61                                 | +12,4  |
| Mikrokalk                    | 15 (3,0)   | 30 (6,1)   | 15                                 | +3,1   |
| Architekturstörung           | 12 (2,4)   | 30 (6,1)   | 18                                 | +3,7   |
| Asymmetrie                   | 3 (0,6)  | 0 (0)  | –3                                 | –0,6   |
| Verdichtung                  | 9 (1,8)  | 2 (0,4)  | –7                                 | –1,4   |
| Keine Angabe                 | 2 (0,4)  | 4 (0,8)  |                                    |  |
| <b>Gesamt</b>                | <b>149 (30,0)</b>  | <b>255 (51,6)</b>  | <b>106</b>                         | <b>+21,6</b>   |

DM: Digitale Mammografie

DBT+SM: Digitale Brust-Tomosynthese plus synthetische Mammografie

\* Mammografische Tumorzeichen in Anlehnung an ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System [19].

Eingeschlossene Untersuchungen im DM-Arm: 49 669

Eingeschlossene Untersuchungen im DBT+SM-Arm: 49 462

DR: Detektionsrate pro 10 000 Untersuchungen.

## Tumorzeichen

Die Häufigkeiten der Tumorzeichen, die während der Konsensuskonferenz dokumentiert wurden und nach unabhängiger Doppelbefundung zur Abklärungsdiagnostik mit Detektion eines invasiven Mammakarzinoms im Stadium I führten, wurden aus der Screening-Software erhoben. Diese waren: Herdbefunde, Mikroverkalkungen, Architekturstörungen, Asymmetrien, Verdichtungen oder ihre Kombinationen [19].

## Statistische Auswertung

Die deskriptive Subanalyse umfasste die Erhebung der Tumorzeichen von Screening-detektierten Mammakarzinomen im Stadium I zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz, auf denen der Rückruf zur Abklärungsdiagnostik basierte. Für diese kategorialen Variablen wurden pro Studienarm die absoluten Häufigkeiten insgesamt sowie stratifiziert nach histologischem Grad, d. h. Grad 1 versus Grad 2 oder 3, ermittelt. Diese wurden für jedes mammografische Tumorzeichen bzw. deren Kombination als Detektionsraten (DR) pro 10 000 untersuchte Frauen ermittelt. Anschließend wurden die DR-Differenzen zwischen den beiden Studienarmen berechnet.

## Ergebnisse

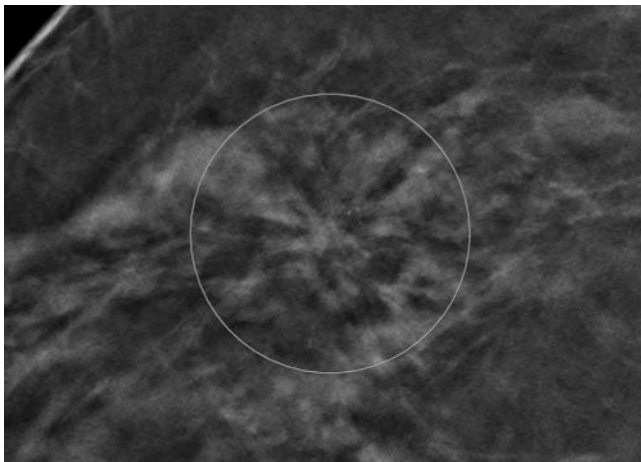
Ein Mammakarzinom im Stadium I fand sich in der Gruppe mit DBT+SM bei 255 Frauen (DR 51,6 pro 10 000) und im DM-Arm bei 149 Frauen (30,0/10 000). Als häufigstes zur Diagnose führendes, singuläres mammografisches Tumorzeichen erwiesen sich in beiden Studienarmen Herdbefunde (DBT+SM: 20,2 pro 10 000 vs. DM: 16,1 pro 10 000; Differenz +4,1 pro 10 000), seltener beruhte sie auf der Morphologie Mikrokalk (DBT+SM: 6,1/10 000 vs. DM:

3,0/10 000; Differenz +3,1/10 000) oder der Morphologie Architekturstörung (6,1 vs. 2,4/10 000; Differenz +3,7/10 000). Für alle oben betrachteten Tumorzeichen lag die DR bei DBT+SM höher als bei DM, die größte DR-Differenz zwischen beiden Studienarmen wurde mit der Kombination mammografischer Tumorzeichen erzielt: sie war mit DBT+SM (18,0/10 000) um 12,4/10 000 höher als mit DM (5,6/10 000). In beiden Studienarmen waren Asymmetrien und Verdichtungen seltene Tumorzeichen des Stadiums I (► **Tab. 1**, ► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**).

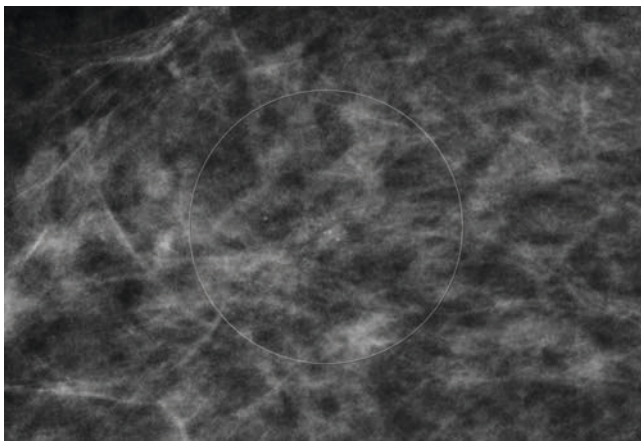
In beiden Studienarmen wurden weniger Stadium-I-Karzinome des Grads 1 (DBT+SM: 18,0/10 000 vs. DM: 8,7/10 000; Differenz +9,3/10 000) als der Grade 2 oder 3 (DBT+SM: 33,6/10 000 vs. DM: 21,3/10 000; Differenz: +12,3/10 000) detektiert (► **Tab. 2**, ► **Tab. 3**).

UICC I-Karzinome vom Grad 1 wurden mit Kombinationen von Tumorzeichen mit DBT+SM deutlich öfter entdeckt als mit DM, die DR-Differenz betrug +6,1/10 000. Unter den singulären Tumorzeichen betrug bei Herdbefunden die Differenz der DR DBT+SM minus DM +1,5/10 000, +0,8/10 000 beim Mikroverkalkungen und +1,6/10 000 bei Architekturstörungen (► **Tab. 2**).

Mammakarzinome im Stadium UICC I der Grade 2 oder 3 wurden mit Kombinationen von Tumorzeichen mit DBT+SM bei einer DR von 10,1/10 000 häufiger als mit DM (3,8/10 000) entdeckt, was einer DR-Differenz von +6,3/10 000 entsprach. Hier waren wiederum Herdbefunde als singuläres Tumorzeichen führend (DBT+SM: 13,7/10 000 vs. DM: 11,1/10 000), allerdings war die DR-Differenz DBT+SM minus DM geringer (+2,6/10 000) im Vergleich zu Kombinationen von Tumorzeichen. In ähnlichen Größenordnungen bewegten sich die DR-Differenzen durch Mikroverkalkungen (4,9 vs. 2,6/10 000; Differenz +2,3/10 000) und durch Architekturstörungen (3,6 vs. 1,6/10 000; Differenz +2,0/10 000) (► **Tab. 3**).



► **Abb. 1** Ausschnitt einer Einzelschicht der Screening-Untersuchung mit Digitaler Brust-Tomosynthese rechts cranio-caudal der lateralen Quadranten. Mit einem Kreis gekennzeichnet stellt sich eine 15 mm messende Architekturstörung dar, die zentral amorphe Mikroverkalkungen aufweist. Histologie: Invasives Mammakarzinom, pT1b (8 mm), pN0, cM0.



► **Abb. 2** Ausschnitt der im Rahmen der Abklärungsdiagnostik ergänzend erstellten Vergrößerungsmammografie rechts cranio-caudal der lateralen Quadranten. Mit einem Kreis gekennzeichnet sind amorphe Mikroverkalkungen mit vergleichbarer morphologischer Darstellung zur Einzelschicht der Abbildung 1. Die Vergrößerungsmammografie lässt die in der digitalen Brust-Tomosynthese assoziierte Architekturstörung nicht erkennen. Histologie: Invasives Mammakarzinom, pT1b (8 mm), pN0, cM0.

## Diskussion

Als erster RCT zeigte die multizentrische TOSYMA-Studie, dass in einem nationalen, populationsbezogenen Mammografie-Screening-Programm die invasive Detektionsrate mit DBT+SM höher liegt als mit DM [11]. Eine ergänzende Subanalyse erbrachte darüber hinaus, dass im DBT+SM-Screening insbesondere die Detektion von Mammakarzinomen im Stadium I vom Grad 2 oder 3 erhöht war [12]. Die gesteigerte Detektion von Mammakarzinomen dieser Grade im frühen Tumorstadium kann zu einem verstärkenden Effekt auf die Senkung der Brustkrebssterblichkeit beitragen [9]. Deshalb ist eine bildgebende Charakterisierung der im Screening mit

DBT+SM bzw. mit DM zur Detektion dieser Karzinome führenden mammografischen Tumorzeichen von besonderem Interesse.

Die vorliegende Subanalyse der TOSYMA-Studie präsentiert in Ergänzung zu den zuvor publizierten, Grading-bezogenen Detektionsraten der UICC I-Karzinome [12] die zugehörigen mammografischen Tumorzeichen, die – nach unabhängiger, qualifizierter Doppelbefundung der Screening-Mammografie und resultierender Konsensuskonferenz – zur Abklärungsdiagnostik führten. Die dokumentierten Tumorzeichen orientierten sich entsprechend der Studienschulung am BIRADS-Atlas 5. Edition und bezogen sich auf die Untersuchungsebene [19]. Die ergänzenden Charakterisierungen durch die Abklärungsdiagnostik flossen in die Auswertung nicht ein.

Herdbefunde führen als häufigste Auffälligkeit einer Brustkrebs-erkrankung im DBT-Screening [20]. Mit DBT+SM und DM war in der TOSYMA-Studie der Herdbefund das häufigste Tumorzeichen von Stadium-I-Karzinomen. Konform zur Literatur erreicht DBT eine höhere Detektion für Mammakarzinome bis 20 mm als DM [21]. DBT+SM zeigte in der TOSYMA-Studie eine höhere Detektion gegenüber DM von  $+4,1/10\,000$  im Stadium I, die bei den histologischen Graden 2 oder 3 mit  $+2,6/10\,000$  stärker ausgeprägt war bei Grad 1 ( $+1,5/10\,000$ ). Die Herdbefund-bezogene Detektionsrate im DBT+SM-Arm von  $13,7/10\,000$  entsprach 41 % (68 von 166) der insgesamt entdeckten Mammakarzinome im Stadium I der Grade 2 oder 3. Die DBT kann neben der Minderung von Maskierung zu einer genaueren Bewertung der Randbegrenzung beitragen und hoch suspekte Morphologien wie Spikulierung eindeutiger im Vergleich zur DM erkennen lassen [10, 20]. Auch wenn Screening-detektierte, spikulierte Herdbefunde mit einer günstigen Prognose beschrieben werden [22, 23], dominiert mit DBT+SM nicht die Detektion von Mammakarzinomen mit Grad 1, sondern von prognostisch bedeutenderem Grading [9, 22].

Auch Mikroverkalkungen erbrachten mit DBT+SM häufiger Diagnosen von Mammakarzinomen der Grade 2 oder 3 als mit DM. Zugleich war die Differenz der Detektionsraten nach DBT+SM-Screening für Tumore vom Grad 2 und 3 ( $+2,3/10\,000$ ) größer als vom Grad 1 ( $+0,8/10\,000$ ). Im DBT+SM-Arm wurden ca. 14 % (24/166) der Mammakarzinome im UICC Stadium I vom Grad 2 oder 3 durch Mikroverkalkungen detektiert (DM ca. 12 % (13/106)). Ursächlich könnte die Kontraststeigerung von Mikroverkalkungen – trotz variierender technischer Auflösungsgrenzen – sein [10]. Im Einklang dazu steht, dass mit DBT+SM die Detektion des duktales Carcinoma in situ versus DM keine markante Unterlegenheit in der TOSYMA-Studie aufwies (DBT+SM:  $12/10\,000$ ; DM:  $13/10\,000$ ) [11]. Mammakarzinome unter 15 mm weisen mit Mikrokalkdarstellung ein erhöhtes Brustkrebssterberisiko auf [24]. Ein Screening mit DBT+SM könnte daher die Diagnosehäufigkeit solcher prognostisch ungünstigerer Mammakarzinome gegenüber DM leichtgradig steigern. Die verwendete Gerätetechnologie stützt keine Notwendigkeit einer doppelten Exposition (DBT+DM) zur Mikrokalkdarstellung im Screening.

DBT+SM führte hinsichtlich der isolierten Architekturstörung ebenfalls zu einer höheren Detektionsrate an Mammakarzinomen des Grades 1 wie auch der Grade 2 oder 3 als die DM, allerdings waren die DR-Differenzen zwischen den Studienarmen für beide Grad-Strata ( $+0,16$  bzw.  $+0,20/10\,000$ ) sehr ähnlich. Demnach ist die Architekturstörung in der Diagnostik von Mammakarzi-

► **Tab.2** Häufigkeiten mammografischer Tumorzeichen von Mammakarzinomen im Stadium I des histologischen Grads 1 mit entsprechenden Detektionsraten der randomisiert-kontrollierten Screening-Studie TOSYMA.

| Mammografische Tumorzeichen* | DM<br>Anzahl Mammakarzinom<br>Stadium I<br>Grad 1<br>(DR pro 10 000) | DBT+SM<br>Anzahl Mammakarzinom<br>Stadium I<br>Grad 1<br>(DR pro 10 000) | Differenz<br>Anzahl<br>DBT+SM – DM | Differenz<br>Detektionsrate<br>DBT+SM – DM<br>pro 10 000 |
|------------------------------|--|--|------------------------------------|--|
| Herdbefund                   | 25 (5,0)   | 32 (6,5)   | 7                                  | + 1,5  |
| Kombination                  | 9 (1,8)  | 39 (7,9)   | 30                                 | + 6,1  |
| Mikrokalk                    | 2 (0,4)  | 6 (1,2)  | 4                                  | + 0,8  |
| Architekturstörung           | 4 (0,8)  | 12 (2,4)   | 8                                  | + 1,6  |
| Asymmetrie                   | 1 (0,2)  | 0 (0)  | –1                                 | –0,2   |
| Verdichtung                  | 2 (0,4)  | 0 (0)  | –2                                 | –0,4   |
| Keine Angabe                 | 0 (0)  | 0 (0)  |                                    |  |
| <b>Gesamt</b>                | <b>43 (8,7)</b>  | <b>89 (18,0)</b>   | <b>46</b>                          | <b>+ 9,3</b>   |

DM: Digitale Mammografie

DBT+SM: Digitale Brust-Tomosynthese plus synthetische Mammografie

\* Mammografische Tumorzeichen in Anlehnung an ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System [19].

Eingeschlossene Untersuchungen im DM-Arm: 49 669.

Eingeschlossene Untersuchungen im DBT+SM-Arm: 49 462.

DR: Detektionsrate pro 10 000 Untersuchungen.

► **Tab.3** Häufigkeiten mammografischer Tumorzeichen von Mammakarzinomen im Stadium I der histologischen Grade 2 oder 3 mit entsprechenden Detektionsraten der randomisiert-kontrollierten Screening-Studie TOSYMA.

| Mammografische Tumorzeichen* | DM<br>Anzahl Mammakarzinom<br>Stadium I<br>Grad 2 oder 3<br>(DR pro 10 000) | DBT+SM<br>Anzahl Mammakarzinom<br>Stadium I<br>Grad 2 oder 3<br>(DR pro 10 000) | Differenz<br>Anzahl<br>DBT+SM – DM | Differenz<br>Detektionsrate<br>DBT+SM – DM<br>pro 10 000 |
|------------------------------|---|---|------------------------------------|--|
| Herdbefund                   | 55 (11,1)   | 68 (13,7)   | 13                                 | + 2,6  |
| Kombination                  | 19 (3,8)  | 50 (10,1)   | 31                                 | + 6,3  |
| Mikrokalk                    | 13 (2,6)  | 24 (4,9)  | 11                                 | + 2,3  |
| Architekturstörung           | 8 (1,6)   | 18 (3,6)  | 10                                 | + 2,0  |
| Asymmetrie                   | 2 (0,4)   | 0 (0)   | –2                                 | –0,4   |
| Verdichtung                  | 7 (1,4)   | 2 (0,4)   | –5                                 | –1,0   |
| Keine Angabe                 | 2 (0,4)   | 4 (0,8)   |                                    |  |
| <b>Gesamt</b>                | <b>106 (21,3)</b>   | <b>166 (33,6)</b>   | <b>60</b>                          | <b>+ 12,3</b>  |

DM: Digitale Mammografie

DBT+SM: Digitale Brust-Tomosynthese plus synthetische Mammografie

\* Mammografische Tumorzeichen in Anlehnung an ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System [19].

Eingeschlossene Untersuchungen im DM-Arm: 49 669.

Eingeschlossene Untersuchungen im DBT+SM-Arm: 49 462.

DR: Detektionsrate pro 10 000 Untersuchungen.

men im Stadium I nicht markant typisch für Mammakarzinome vom Grad 1. Möglicherweise erlaubt DBT+SM eine etwas eindeutigere Wahrnehmung subtiler Architekturstörungen in Verbindung mit Mammakarzinomen im Stadium I und entdeckte so

11 % (18/166) der Mammakarzinome des UICC-Stadiums I der Grade 2 oder 3 verglichen mit ca. 7,5 % (8/106) mit DM. Die Anzahl der durch Architekturstörungen im Screening detektierten Mammakarzinome im Stadium UICC I vom Grad 1 lag in beiden

Armen niedriger als von den Graden 2 oder 3 (DBT+SM: 12 vs 18, DM: 4 vs. 8). Allerdings wird für DBT eine höhere Rate benignen Abklärungen im Vergleich zu DM beschrieben, wie durch radiäre Narben, Fibrose und Skleradenose [25].

Die größte Überlegenheit von DBT+SM gegenüber DM ergab sich durch die Kombination einzelner Tumorzeichen (Grad 1: +6,1/10 000, Grad 2 oder 3: +6,3/10 000). Durch geringere Überlagerungseffekte könnte die Sensitivität durch die Wahrnehmung einer Kombination suspekter Zeichen gesteigert werden. Zum Beispiel kann DBT genauer als DM Verdichtungen identifizieren, deren Kombination mit Mikroverkalkungen die Malignitätswahrscheinlichkeit erhöht [26]. Von Mammakarzinomen im UICC-Stadium I vom Grad 2 oder 3 führte die Kombination von Tumorzeichen mit einem DBT+SM-Screening zur Detektion von ca. 30 % aller Tumore (50/166). Die Wahrnehmung von kombinierten Tumorzeichen durch Befunder – oder perspektivisch auch durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz – erscheint als Auffälligkeit im Screening sehr bedeutsam [19].

Zu betonen ist dabei, dass die gesteigerte Tumordetektion im DBT+SM-Studienarm nicht auf einer gesteigerten Rückrufrate zur Abklärungsdiagnostik (Rückrufraten DBT+SM: 4,9 % vs. DM: 5,1 %) beruhte, sondern mit einem höheren positiven prädiktiven Wert einherging (PPV 1 DBT+SM: 17,2 %, DM: 12,3 %) [11].

TOSYMA ist die bisher größte randomisierte, kontrollierte Screening-Studie zur Untersuchung von DBT+SM versus 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. Alle Befunderinnen und Befunder waren erfahren und unterschieden sich weder zwischen den Studienarmen noch zwischen der Studie und dem Routine-Screening [15].

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. Einen erschwerenden Einfluss auf die Befundung könnte der Vergleich mit Voraufnahmen im DBT+SM-Arm gehabt haben, da im Screening-Programm zuvor keine DBT+SM-Voruntersuchungen erstellt wurden [15]. Ferner wurden in der TOSYMA-Studie keine Subdifferenzierungen zu Herdbegrenzungen, Kalkmorphologien oder Kalkanordnungen erhoben. Aufgrund der Vielzahl möglicher Kombinationen radiologischer Tumorzeichen und folglich resultierender limitierender Fallzahlen wurde auf eine differenzierte, vergleichende Darstellung innerhalb dieser Stratifizierungsgruppe verzichtet.

## Klinische Relevanz

Im DBT+SM-Screening ist die Detektionsrate von UICC-I-Mammakarzinomen im Vergleich zur DM höher: Dazu tragen sowohl singuläre Tumorzeichen wie Herdbefunde, Mikroverkalkungen und Architekturstörungen als auch ihre Kombinationen bei.

Die Detektionsraten von UICC-I-Mammakarzinomen Grad 2 oder 3 liegen in beiden Studienarmen höher als die von Grad-1-Karzinomen: Dieser Zugewinn an Detektion von Grad 2 oder 3-Tumoren mit DBT+SM basiert etwa zur Hälfte auf der Kombination von Tumorzeichen.

Eine systematische Befundung von DBT+SM-Screening-Untersuchungen hat durch das gesteigerte Erkennen verschiedener singulärer wie insbesondere kombinierter mammographischer Tumorzeichen das Potenzial, intendierte Screeningeffekte zu verstärken.

## Fördermittel

Deutsche Forschungsgemeinschaft (HE 1646/5-1, HE 1646/5-2) | <http://dx.doi.org/10.13039/501100001659>

## Clinical Trial

Registration number (trial ID): NCT03 377 036 | [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>) | Type of Study: RCT

## Danksagung

We would like to thank the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft) for funding the randomized, controlled, clinical trial TOSYMA (DFG HE 1646/5-1 and HE 1646/5-2) as well as all participating women. Special thanks go to the recruiting screening units and study centers, the interdisciplinary study team of the University of Münster (Clinic for Radiology, Institute of Epidemiology and Social Medicine, Institute of Biostatistics and Clinical Research, Center for Clinical Trials Münster) and the Data and Safety Monitoring Board.

## Interessenkonflikt

S.W.: Honorare für Vorträge des Referenzzentrums Mammographie Münster; Leitungsfunktion am Referenzzentrum Mammographie Münster und der zugehörigen Referenz-Screening-Einheit; Vorstandsmitglied der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie; vor Beginn der TOSYMA-Studie wurden kostenlose Schulungsfälle von allen Herstellern für die Befunderschulung im Referenzzentrum Mammographie Münster erhalten. H.W.H. Keine relevanten Interessenkonflikte. V.W.E. Keine relevanten Interessenkonflikte. J.G. Beratungshonorare von Dr. August Wolff, Ecker + Ecker, QUIRIS Healthcare und TESARO; Honorare für Vorträge von Roche und TESARO; Mitarbeit in einem Daten- und Sicherheitsmonitoring-Gremium bzw. Beirat für die TOMAHAWK-Studie (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) und RuXo-BEAT-Studie (RWTH Aachen). W.H. Honorare für Vorträge des Referenzzentrums Mammographie Münster; Leitungsfunktion am Referenzzentrum Mammographie Münster und der zugehörigen Referenz-Screening-Einheit; vor Beginn der TOSYMA-Studie wurden kostenlose Schulungsfälle von allen Herstellern für die Befunderschulung im Referenzzentrum Mammographie Münster erhalten.

## Literatur

- [1] IARC. Breast cancer screening: Handbook of Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016: 241–259
- [2] Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380: 1778–1786. doi:10.1016/S0140-6736(12)61611-0
- [3] 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
- [4] Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006; 4th edn
- [5] Zielonke N, Gini A, Jansen EEL et al. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020; 127: 191–206. doi:10.1016/j.ejca.2019.12.010
- [6] Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S et al. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ* 2015; 351: h4901. doi:10.1136/bmj.h4901
- [7] Schwartz AM, Henson DE, Chen D et al. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 1048–1052. doi:10.5858/arpa.2013-0435-OA
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Heindel W, Weigel S, Gerß J et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 601–611. doi:10.1016/S1470-2045(22)00194-2
- [12] Weigel S, Heindel W, Decker T et al. TOSYMA Screening Trial Study Group. Digital Breast Tomosynthesis versus Digital Mammography for Detection of Early-Stage Cancers Stratified by Grade: A TOSYMA Sub-analysis. *Radiology* 2023; 309 (3): e231533. doi:10.1148/radiol.231533
- [13] Weigel S, Gerß J, Hense HW et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised images versus standard full-field digital mammography in population-based screening (TOSYMA): protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018; 8 (5): e020475. doi:10.1136/bmjopen-2017-020475
- [14] 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. doi:10.1148/radiol.221006
- [15] Weigel S, Hense HW, Weyer-Elberich V et al. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis: Is independent double reading still required? *Fortschr Röntgenstr* 2024; 196: 834–842
- [16] Sommer A, Weigel S, Hense HW et al. TOSYMA Screening Trial Study Group. Radiation exposure and screening yield by digital breast tomosynthesis compared to mammography: results of the TOSYMA Trial breast density related. *Eur Radiol* 2024; 16. doi:10.1007/s00330-024-10847-9
- [17] Fitzgibbons PL, Connolly JL, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast Cancer. 2023. Zugriff am 18.08.2024 unter <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templatesdoi:10.5858/2000-124-0966-PFIBC>
- [18] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (Union for International Cancer Control) TNM classification of malignant tumours. Oxford: Wiley Blackwell; 2017; 8th Edition
- [19] D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB et al. ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. Reston: American College of Radiology; 2013; 5th Edition
- [20] Aase HS, Danielsen AS, Hoff SR et al. Mammographic features and screening outcome in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography. *Eur J Radiol* 2021; 141. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109753
- [21] Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme—a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess* 2015; 19 (4): i–xxv. doi:10.3310/hta19040.
- [22] Tabar L, Chen HHT, Yan MFA et al. Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1–14-mm invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1745–1759
- [23] Evans AJ, Pinder SE, James JJ et al. Is mammographic spiculation an independent, good prognostic factor in screening-detected invasive breast cancer? *AJR* 2006; 187: 1377–1380. doi:10.2214/AJR.05.0725
- [24] Moshina N, Backmann HA, Skaane P et al. Mammographic features and risk of breast cancer death among women with invasive screen-detected cancer in BreastScreen Norway 1996–2020. *Eur Radiol* 2024; 34: 3364–3374
- [25] Samreen N, Moy L, Lee CS. Architectural Distortion on Digital Breast Tomosynthesis: Management Algorithm and Pathological Outcome. *J Breast Imaging* 2020; 2 (5): 424–435. doi:10.1093/jbi/wbaa034.
- [26] Kuwabara N, Takuwa H, Takeuchi M et al. Can digital breast tomosynthesis improve identification of malignant calcifications? *Radiol Phys Technol* 2020; 13 (3): 249–255. doi:10.1007/s12194-020-00576-1.