



Resultat från The Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial visar att screening med brösttomosyntes är en potentiell kandidat till framtidens screeningmodell. Det skriver docent **Sophia Zachrisson**, överläkare vid Skånes universitetssjukhus i Malmö, men menar också att några kvarstående frågeställningar behöver besvaras innan man kan ta ställning till frågan om att införa brösttomosyntes i den allmänna screeningen i Sverige.

## NY KUNSKAP VISAR:

# Digital brösttomosyntes – potentiell kandidat för FRAMTIDA SCREENING

tunna skikt som radiologen kan bläddra igenom på skärmen, likt en datortomografi<sup>3</sup>. Ett normalstort bröst genererar cirka 50 tomosyntesskikt.

I Malmö fick vi Siemens första prototyp för brösttomosyntes redan 2006 och har utfört ett antal optimeringsstudier i vår tvärprofessionella forskargrupp, Lund University breast Cancer Imaging group, LUCI. Genom ett tätt samarbete mellan radiologer, strålfysiker, ingenjörer och statistiker har vi på olika sätt belyst tekniska parametrar och klinisk optimering av metoden. Vi insåg tidigt att metoden skulle göra störst nytta inom screeningen, bland asymtomatiska kvinnor. Den är givetvis även en användbar modalitet vid klinisk upparbetning av kvinnor som återkallats från screening eller söker med symtom, men i det läget har man flera diagnostiska möjligheter inkluderande ultraljud, magnetresonanstomografi och punktioner med mera att ta till, vilket inte är fallet vid screeningundersökningen. Många mammografiavdelningar i Sverige använder redan brösttomosyntes i kliniskt arbete eftersom samtliga tillverkare av mammografiutrustning tillhandahåller tekniken.

**M**ammografi är den etablerade och rekommenderade metoden för bröstcancerscreening<sup>1</sup>. Det är dock välkänt att digital mammografi (DM) har begränsningar eftersom det är en tvådimensionell metod och överlappande vävnad kan dölja eller simulera tumörer på bilderna. Detta är särskilt uttalat hos kvinnor som har täta bröst, där sensitiviteten vid mammografiscreening kan vara lägre än 50 procent<sup>2</sup>. Digital brösttomosyntes, DBT, är en pseudo-3D-metod och en utveckling av mammografin där ett antal lågdosprojektioner tas över ett begränsat vinkelomfång av bröstet och informationen rekonstrueras till mm-

### STORA STUDIER KRÄVS

För att utvärdera DBT i screening krävs stora populationsbaserade studier och 2010 startade vi Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, MBTST (ClinicalTrials.gov, nummer NCT01091545). Huvudresultaten publicerades online i oktober 2018 och här följer en sammanfattning av studien och resultaten<sup>4</sup>.

Mellan januari 2010 och februari 2015 screenade vi 14 848 kvinnor i Malmö med DM (enligt rutin i två projektioner, kraniokaudal och snedprojektion) och DBT (i en projektion, snedprojektion). Vid DBT-undersökningen var

målet att använda lägre tryck än vid mammografi eftersom vi visat i en tidigare publikation att 50 procent minskad tryckkraft över bröstet vid DBT inte påverkar bildkvaliteten<sup>5</sup>. En Siemens Mammomat Inspiration maskin användes för båda undersökningarna och kvinnorna är således sina egna kontroller. Kvinnorna var 40–74 år gamla och slumpmässigt utvalda ur screeningregistret och bjöds in att delta i studien via den skriftliga rutinbjudan per post. Informerat samtycke inhämtades när kvinnorna kom till Unilabs Bröstcentrum vid Skånes universitetssjukhus i Malmö för sina undersökningar. Bilderna granskades i två separata granskningsarmar med dubbelgranskning i båda och radiologerna graderade malignitetsmisstanken enligt klinisk rutin mellan 1 och 5 i varje steg. I DBT-gruppen granskades bilderna i tre olika steg: första steget var DBT i snedprojektion följt av DBT + den kraniokaudala projektionen av DM och i ett tredje steg lades den föregående DM-screeningen till om den var tillgänglig. I DM-gruppen skedde granskningen enligt screeningrutin (steg 1: DM i två projektioner, steg 2: som steg 1 + tillägg av föregående DM-screening om den var tillgänglig) och i ett tredje steg gjordes en visuell uppskattning av brösttäteten vid DM enligt BI-RADS av den granskande radiologen. Sammanlagt deltog sju radiologer med mellan 2 och 41 års erfarenhet av bröstdiagnostik i granskningarna och alla hade erfarenhet av att granska DBT från kliniskt arbete samt från våra tidigare, mindre studier som hade genomförts i Malmö. De undersökningar som graderades 3 eller högre i en eller båda granskningsgrupperna diskuterades vid konsensusmöten, där beslut om återkallning eller ej togs. Samtliga kvinnor i studien följdes minst två år efter screeningtillfället. Cancerdiagnos verifierades genom histologisk analys från biopsi eller operation samt genom uppföljning i Regionala Tumörregistret.

#### LÄGRE TRYCKKRAFT

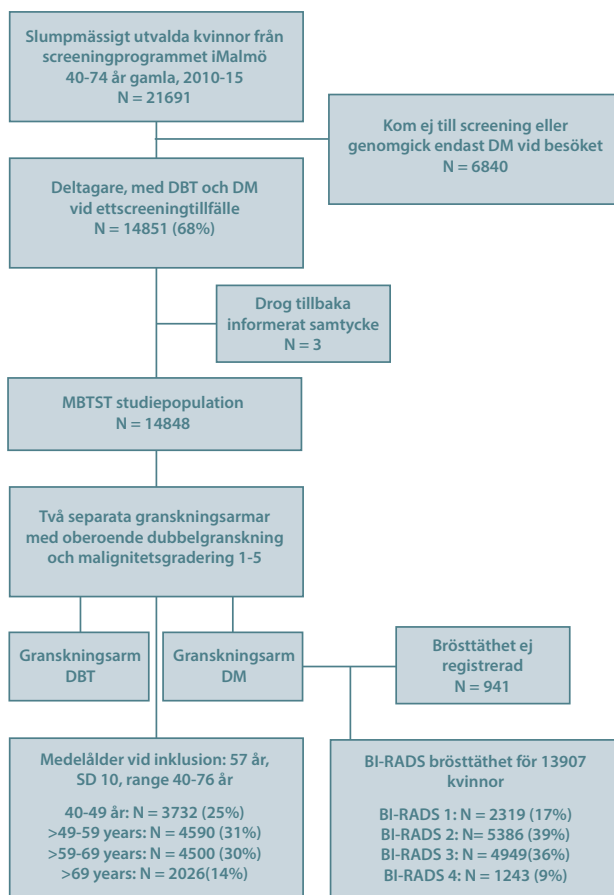
Studiedesign, population samt ålder och brösttätethet visas i figur 1. Totalt hittades 139 bröstcancer hos 137 kvinnor (två bilaterala fall) i studiepopulationen. Av dessa hittades 89 cancer med båda metoderna, 42 enbart i DBT-granskningsarmen och åtta enbart i DM-armen. Detta gav en 34 procent högre cancerdetektionsfrekvens med DBT: 8.7/1000 screenade kvinnor (95 % konfidensintervall, KI: 7.3–10.3) jämfört med 6.5/1000 (5.2–7.9) för DM,  $p < 0.0001$ . Fler kvinnor återkallades med DBT, 535 st (3.6 %) jämfört med DM, 370 st (2.5 %),  $p < 0.0001$ . Efter uppföljning fram till nästa screeningomgång eller efter 2 år, noterades 22 intervallcancer, som således inte var detekterbara eller ej upptäcktes vid studiescreeningen med någon av metoderna. Sammanfattning av resultaten samt sensitivitet och specificitet redovisas i tabell 1. Studien var inte designad för subgruppsanalyser, men det sågs inga stora skillnader i ålder vid diagnos, tumörstorlek, tumörgrad eller lymfkörtelengagemang mellan cancer upptäckta i DBT-gruppen jämfört med DM. Dock noterades fler invasiva lobulära cancer med enbart DBT (26 %) jämfört med DM (14 %). DBT-upptäckta cancer var till stor del invasiva (87 %), och det sågs ingen ökad detektion av duktal cancer in

situ, DCIS. I medeltal användes 40 % lägre tryckkraft vid DBT-undersökningen (71 N) jämfört med DM (118 N). Gällande stråldos gav 1-projektions DBT 15 % lägre stråldos (mean average glandular dose, AGD), 2.3 mGy [SD 0.7] jämfört med 2.7 mGy [0.8] med två-projektioner med DM.

*”Om en metod ska kunna användas i screening måste den vara enkel och acceptabel för målgruppen och det hade vi som mål när vi designade vår studie.”*

#### ENKEL DESIGN VIKTIG

Denna prospektiva, populationsbaserade screeningstudie visar att DBT utförd med mindre kompression än vid mammografi och i endast en projektion har en högre sensitivitet



Figur 1: Flödeschema för studiepopulationen med ålders- och brösttätethetsfördelning. DBT = digital brösttomosyntes, DM = digital mammografi, SD = standarddeviation

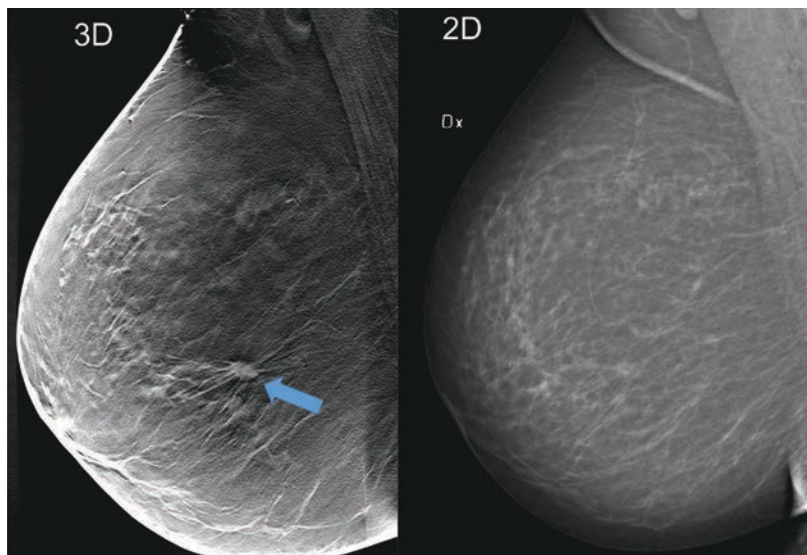
	Primära utfallsmått i Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (95% konfidensintervall)				
	Granskningsarm DBT		Granskningsarm DM		P-värde
<b>Sensitivitet (%)**</b>	81.1	(74.2–86.9) DBT	60.4	(52.3–68.0)	
<b>Specificitet (%)**</b>	97.2	(97.0–97.5)	98.1	(97.9–98.3)	
<b>Cancerdetektion/1000**</b>	8.7	(7.3–10.3)	6.5	(5.2–7.9)	p< 0.0001
<b>Återkallningsfrekvens (%)</b>	3.6	(3.3–3.9)	2.5	(2.2–2.8)	p< 0.0001
<b>PPV för återkallning (%)**</b>	24.1	(20.5–28.0)	25.9	(21.6–30.7)	
<b>NPV**</b>	99.8	(99.7–99.9)	99.6	(99.4–99.7)	

Tabell 1. Sammanfattning av de primära utfallsmåtten i Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. DBT = digital brösttomosyntes, DM = digital mammografi, PPV = positivt prediktivt värde, NPV = negativt prediktivt värde \*\*beräknat per kvinna

för bröstcancerdetektion med en marginellt lägre specificitet. Stråldosen var dessutom lägre med DBT. MBTST är den enda prospektiva studien som använt denna enkla design. Om en metod ska kunna användas i screening måste den vara enkel och acceptabel för målgruppen och det hade vi som mål när vi designade vår studie. Det finns ett antal prospektiva, europeiska studier som har jämfört DBT i två projektioner i kombination med två-projektions mammografi alternativt så kallad syntetisk mammografi (mammografiliknande bilder som kan fås fram ur DBT-volymen) jämfört med vanlig mammografiscreening och som har mycket liknande resultat avseende ökad cancerdetektion på omkring 30 %<sup>8</sup>. Den bildkombinationen ger dock högre stråldos (om DBT kombineras med vanlig mammografi) och fler bilder att granska, och kan man då klara sig med en projektion och enbart med DBT torde det vara en fördel i screeningsammanhang med tanke på både stråldos och granskningstid. Samtliga europeiska studier inklusive vår visar att man med DBT hittar extra cancrar i alla typer av bröst – från de mest fettinvolverade till de tätaste brösten – vilket betyder att alla kvinnor faktiskt har nytta av metoden, inte bara de med tätare bröstvävnad, bilder till höger.

#### FALSKT POSITIVA FYND HALVERADES

Effekten på återkallningsfrekvenserna har varierat i de europeiska studierna, vilket kan ha flera förklaringar bland annat relaterat till studiedesign och vilken ”grundnivå” man utgår ifrån med DM till exempel. Vi hade fler falskt positiva fynd med DBT, och således en ökad återkallning men å andra sidan är 3.6 % fortfarande långt under den rekommenderade maxgränsen på 5% vid upprepad screening enligt europeiska riktlinjer<sup>6</sup> och vår grundnivå på 2.5 % med DM är bland de lägst rapporterade i DBT-studierna. Andelen falskt positiva fynd halverades redan under första studieåret vilket visar på en viss inlärningseffekt hos radiologerna i studien. Det är inte bara cancrar som syns tydligare



I bilden till vänster (en av cirka 50 tunna bildskivor av bröstet) visas med hjälp av brösttomosyntes, (3D-screening) en cirka 1 cm stor tumör som inte är säkert synlig på mammografibilden till höger, trots att bröstet inte innehåller särskilt mycket tät vävnad. Bildkälla: Skånes universitetssjukhus Malmö.

menderade maxgränsen på 5% vid upprepad screening enligt europeiska riktlinjer<sup>6</sup> och vår grundnivå på 2.5 % med DM är bland de lägst rapporterade i DBT-studierna. Andelen falskt positiva fynd halverades redan under första studieåret vilket visar på en viss inlärningseffekt hos radiologerna i studien. Det är inte bara cancrar som syns tydligare

***”Det är inte bara cancrar som syns tydligare på DBT, utan även andra förändringar med ett utseende som inte kan skiljas från misstänkt cancer, som för första gången syns på bilderna och som man därmed måste ta ställning till.”***

på DBT, utan även andra förändringar med ett utseende som inte kan skiljas från misstänkt cancer, som för första gången syns på bilderna och som man därmed måste ta ställning till. Merparten av dessa fall kunde lösas genom enbart ultraljudsundersökning vid den kliniska upparbetningen, vilket vi har rapporterat för första halvan av studien<sup>7</sup>. Det finns sannolikt en så kallad prevalenseffekt i både detektion och återkallning när man använder en känsligare metod för första gången i en population och man kan förvänta sig att båda nivåerna skulle minska något med upprepad screening med DBT. I USA används DBT i kombination med DM på många håll redan och i retrospektiva amerikanska studier rapporteras marginell effekt på cancerdetektion, men tydligt minskad återkallning<sup>8</sup>. En viktig skillnad mellan USA och Europa är dock att man i USA har generellt högre återkallningsfrekvenser på mellan 10 och 15 % (framförallt på grund av mediko-legala traditioner) och då finns det utrymme att minska andelen falskt positiva återkallningar med DBT, vilket inte alltid är fallet i Europa där vi oftast ligger mellan 3 och 5 % i återkallning. En viktig fråga i bröstcancer-screening är risken för överdiagnostik, det vill säga upptäckt av bröstcancer som i avsaknad av screening aldrig hade gett sig till känna hos kvinnan under dennas livstid. MBTST och övriga studier är designade som detektionsstudier och har inte statistisk styrka att besvara frågan om DBT minskar dödligheten i bröstcancer mer än DM. Några sådana studier kommer sannolikt inte att kunna genomföras. Huruvida de extra cancrarna som upptäcks med DBT är ”relevanta” och inte bara långsamväxande, indolenta tumörer, kan indirekt besvaras bland annat genom att titta mer ingående på tumörbiologin på DBT-upptäckta cancrar samt frekvensen av intervallcancer efter screening med DBT. Vi har preliminära data på detta som har presenterats på konferenser under 2018 och som kommer att skickas in för publicering under 2019. Vi kommer även att i samarbete med övriga europeiska DBT-studier genomföra metaanalyser baserade på individdata för att kunna be-

lysa dessa återstående frågeställningar. Vidare pågår analys av kostnadseffektivitet för DBT i screening i vår forskargrupp samt utvärdering av användning av artificiell intelligens (AI) för att underlätta och minska granskningstiden med DBT. Kanske kan man klara sig med en radiolog + AI om DBT blir framtidens screeningmetod?

Sammanfattningsvis visar resultaten i MBTST att screening med brösttomosyntes är en potentiell kandidat till framtidens screeningmodell, men några kvarstående frågeställningar behöver besvaras innan man kan ta ställning till att införa brösttomosyntes i allmän screening i Sverige.

#### REFERENSER

1. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2014 : stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
2. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.
3. Tingberg A, Zackrisson S. Digital mammography and tomosynthesis for breast cancer diagnosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2011;5(6):517-26.
4. Zackrisson S, Lang K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Förnvik D, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol*. 2018.
5. Förnvik D, Andersson I, Svahn T, Timberg P, Zackrisson S, Tingberg A. The effect of reduced breast compression in breast tomosynthesis: human observer study using clinical cases. *Radiat Prot Dosimetry*. 2010;139(1-3):118-23.
6. Perry N. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2001.
7. Lång K, Nergarden M, Andersson I, Rosso A, Zackrisson S. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis: An analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3899-907.
8. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Sep 1;110(9):942-949.
9. Houssami N, Lång K, Hofvind S, Zackrisson S, Bernardi D, Hunter K, et al. Effectiveness of digital breast tomosynthesis (3D-mammography) in population breast cancer screening: a protocol for a collaborative individual participant data (IPD) meta-analysis. *Translational Cancer Research*. 2017;6(4):869-77.

