



MAMMOGRAFISCREENING i ålder 40–49 år kan minska BRÖSTCANCERDÖDLIGHET

Mammografiscreening för bröstcancer är accepterat som en effektiv metod att minska bröstcancerdödligheten, i Sverige och internationellt, men åsikterna går isär kring vilka åldersgrupper som skall bjudas in. Hittills har åldersgruppen 40–49 år visat på en signifikant men lägre effekt av mammografiscreening jämfört med 50–69-åringar. Nu visar en stor svensk studie på resultat jämförbara med de för kvinnor i ålder 50–59 år, men lägre än för kvinnor 60–69 år. Här presenterar statistiker och PhD **Barbro Numan Hellquist**, Regionalt Cancercentrum Norr, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, de svenska studierna, som varit möjliga att genomföra enbart tack vare det omfattande svenska screeningprogrammet.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen för kvinnor, men trots ökande incidens har bröstcancerdödligheten minskat över de senaste 25 åren, troligen beroende på bättre behandling och tidig upptäckt. Målet med mammografiscreening är att genom regelbundna mammografiundersökningar upptäcka bröstcancer i tid och därmed rädda liv.

Mammografiscreening för bröstcancer är internationellt allmänt accepterat som en effektiv metod att reducera bröstcancerdödligheten i dag, även om debatten aldrig riktigt stillet sig. Mest ifrågasatt har screening för de yngsta och äldsta inbjudna kvinnorna varit, det vill säga åldersgrupperna 40–49 år och 70–74 år.

MAMMOGRAFISCREENING 40-49 ÅR

Stora randomiserade studier för mammografiscreening har genomförts, de flesta med start i slutet av 1970- och början av 1980-talet. Flera av dessa var svenska, men randomiserade studier har även genomförts i till exempel Storbritannien och Kanada. De flesta av de randomiserade studierna var utformade för att studera ett vidare åldersspann, men skattningar specifikt för subgrupper har även gjorts och har för åldersgruppen 40–49 år varierat kraftigt mellan studierna, från ingen effekt till 44 procent minskad bröstcancerdödlighet.

Trots att de randomiserade mammografiscreeningstudierna genomfördes för snart ett kvartsekel sedan är de fortfarande aktuella i debatt och publikation. En uppdaterad uppföljning av det kanadensiska materialet resulterade till exempel nyligen i uppblossad debatt om mammografiscreeningens vara eller inte vara i medierna.

Det finns en randomiserad studie av nyare årgång, en brittisk studie kallad "UK Age trial", inriktad specifikt på ålder 40–49 år. Studien rekryterade under åren 1991–1997 och har ännu endast publicerat resultat med tio års uppföljning, vilket får anses kort i sammanhanget. Effekten, det vill säga minskningen i bröstcancerdödlighet, skattades till 17 procent och var statistiskt icke signifikant. Resultat med längre uppföljning bör dock finnas tillgängliga inom några år och är av stort intresse bland annat eftersom de äldre studierna inte lika väl kan spegla moderna behandlingsmöjligheter.

Vad gäller sammanvägda resultat av de randomiserade studierna finns det över 15 översikter publicerade med resultat för åldersgruppen 40–49 år. Även där finns variation men i senare översikter skattas ofta effekten kring 15 procent för åldersgruppen 40–49 år.

Exempel är översikter av de svenska studierna som visar 20 procent¹ och av alla nio stora studier som visar 15 procent²

effekt². De randomiserade studierna tycks alltså visa på en signifikant men lägre effekt av screening för 40–49-åringar jämfört med åldersspannen 50–69 år, och, framförallt, 60–69 år. För subgrupperna 50–59 år har effekten i en översikt till exempel skattats till 24 procent och för 60–69 år till 32 procent³.

NEGATIVA FÖLJDER AV SCREENING

I debatten kring mammografiscreening brukar ett antal negativa följder av screening tas upp. Framförallt överdiagnostik, möjliga skador av undersökningen, som stress, obehag och den strålning som den undersökta kvinnan utsätts för, samt potentiella konsekvenser av inkorrekta testresultat.

Ett mammografiscreeningstest kan visa fel på två olika sätt, antingen att ett sjukt bröst bedöms som friskt eller att ett friskt bröst bedöms som sjukt (så kallat false positives). För åldersgruppen 40–49 år ligger ofta fokus i debatten om negativa följder av mammografiscreening på false positives. Hur stort problem false positives är beror dock av två faktorer; hur stor andel som felbedöms och vad konsekvensen av felbedömning blir.

Denna konsekvens kan skilja mellan olika länder, beroende på sjukvårdssystem. I Sverige återkallas i dag 2–4 procent av alla undersökta kvinnor efter mammografitillfället. De av dessa som inte har bröstcancer, det vill säga majoriteten, får ofta friskbesked snabbt och med liten fysisk skada (ofta används finnålsbiopsi).

”Det svenska screeningprogrammet, där kvinnor i åldern 40–49 år bjudits in till mammografiscreening under lång tid är ur ett forskarperspektiv världsunikt.”

REKOMMENDATIONER 40–49 ÅR

I Sverige är i dag socialstyrelsens rekommendation till landstingen att bjuda in kvinnor i ålder 40–74 år till screening var 18–24 månad. Rekommendationerna uppdaterades senast i år (2014), även en hälsoekonomisk analys ingick i beslutsunderlaget. Den hälsoekonomiska analysen visade på att mammografiscreening för ålder 40–49 år är motiverat givet kostnaden per räddat kvalitetsjusterat levnadsår, om än i en högre kostnadskategori (www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationella-screening-program).

Den svenska hållningen är internationellt sett ovanlig, det finns länder som inkluderar åldersgruppen (eller subgruppen 45–49-åringar) men varken den stora amerikanska instansen US Preventive Services Task Force eller den europeiska European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services har med åldersgruppen 40–49 år i sina rekommendationer för mammografiscreening.

Ett fåtal länder i Europa bjuder in någon del av åldersspannet, till exempel 45–49 åringar i delar av Spanien. Om man ser till Norden bjuder förutom Sverige även Island in 40–49-åringarna, men Finland, Norge och Danmark har valt att exkludera åldersgruppen från sina mammografiscreeningrekommendationer.

DESIGN OCH RESULTAT AV SCRY

Utöver de randomiserade studierna finns även evidens i form av utvärderingar av de populationsbaserade screeningprogrammen (även simuleringsstudier har gjorts, men avhandlas inte närmare här). Fördelar med studier baserade på screeningprogrammen är att de kan inkludera större material och senare år och därmed en vårdsituation som är mer jämförbar med dagens. Nackdelen är att det i och med avsaknaden av randomisering kan vara svårt att hitta en jämförbar icke-screenad kontrollgrupp.

Eftersom få länder inkluderat 40–49 åringar i sina screeningprogram saknas dessutom i många fall material för åldersgruppen. Det svenska screeningprogrammet, där kvinnor i åldern 40–49 år bjudits in till mammografiscreening under lång tid är ur ett forskarperspektiv världsunikt. Detta särskilt i kombination med de möjligheter Sveriges högkvalitativa och länkbara register ger.

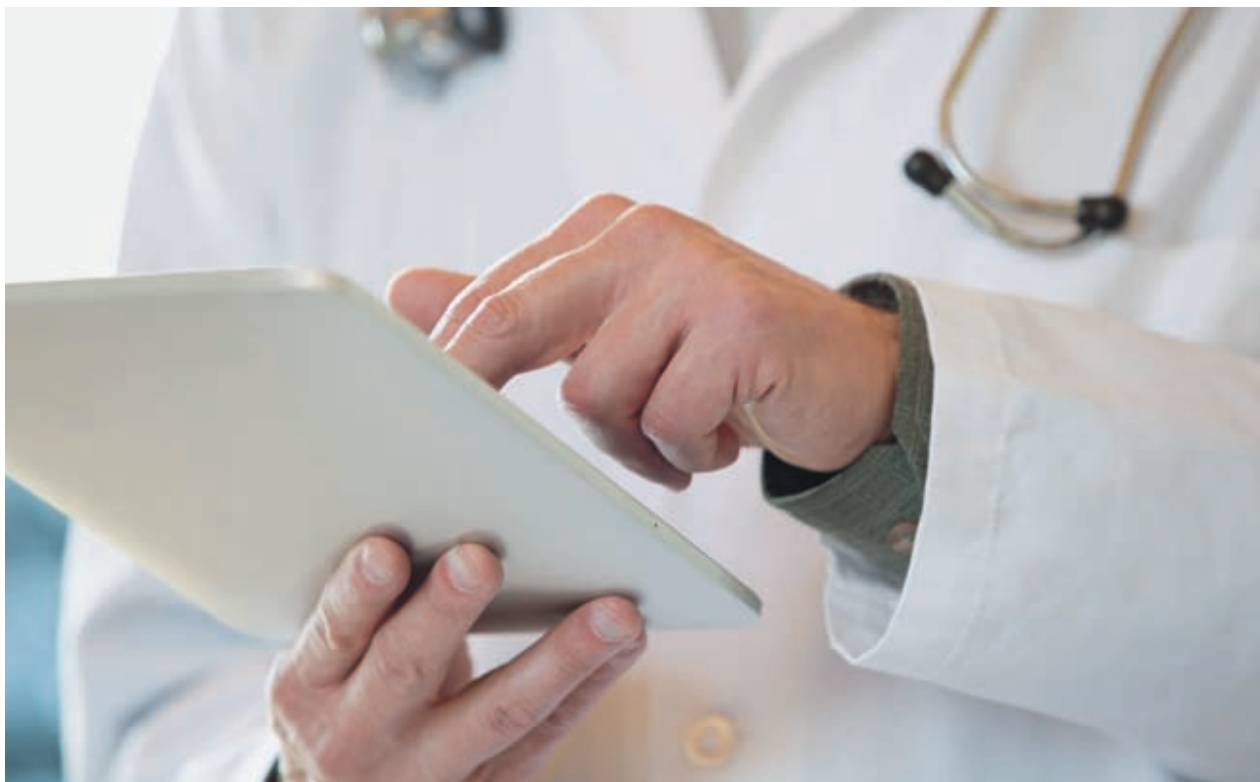
Den svenska screeninghistorien är dessutom ovanlig i ytterligare en bemärkelse; Socialstyrelsens tidiga rekommendationer inkluderade hela spannet 40–74 år men lämnade visst utrymme för landstingen att begränsa sig till 50–69 år. Detta resulterade i att kvinnor i åldersgruppen 40–49 år bjöds in till mammografiscreening av ungefär hälften av Sveriges landsting och inte bjöds in av övriga under cirka en tjuogoårig period. Mot mitten av 2000-talet och framåt har de flesta landsting rört sig mot 40 år som lägsta ålder för inbjudan, men under cirka 20 år pågick alltså ett sorts naturligt experiment i Sverige.

Den långa perioden av skillnad i screeningprogram, i en så pass stor och homogen population som Sveriges befolkning har möjliggjort skattningar av screeningens effektivitet genom jämförelser av bröstcancerödlighet i de län som bjudit in och de som inte bjudit in kvinnor i ålder 40–49 år.

SCRY-databasen (SCReening of Young women) är ett material för sådana studier, där även information om faktiskt deltagande och inbjudan till mammografiscreening samlats in för bröstcancerdödsfallen. Även information om vissa riskfaktorer ingår i databasen. SCRY inkluderar fler bröstcancerfall än de stora randomiserade studierna sammantaget och resultat finns publicerade för effektivitet av screening och för överdiagnostik för åldersgruppen 40–49 år.

Effektiviteten skattades till 26 procent för inbjudna kvinnor och 29 procent för deltagande⁴, vilket är jämförbart med tidigare skattningar för åldersspannet 50–69 år. Det är dock viktigt att notera att detta är skattningar av relativ effektivitet, om hänsyn även tas till den lägre bröstcancerincidensen i den yngre åldersgruppen, det vill säga i en skattning av absolut effektivitet, finns tydlig skillnad mellan åldersgrupperna.

Framförallt 60–69-åringar har högre absolut effektivitet av mammografiscreening i och med högre relativ effekt och högre incidens. Ett mått på absolut effektivitet är Number



Needed to Screen (NNS, det vill säga antal kvinnor som behöver bjudas in till mammografiscreening för att rädda ett liv) och NNS för 40–49 år tycks vara jämförbart med NNS för 50–59 år men lägre än NNS för 60–69⁹.

Vad gäller överdiagnostik, det vill säga de bröstcancer som utan screening inte skulle ha upptäckts eller gjort någon skada under hela kvinnans livstid, fanns ingen statistiskt signifikant överdiagnostik för åldersgruppen 40–49 år⁶. Resultaten av de två publicerade SCRY-artiklarna talar därmed för mammografiscreening i åldersgruppen 40–49 år.

SAMMANFATTNING SCREENING 40–49 ÅR

Sammanfattningsvis kan konstateras att trots evidens för effekt av screening för åldersgruppen 40–49 år, däribland studier baserade på SCRY-databasen som är det största materialet i världen för åldersgruppen 40–49 år, är den svenska Socialstyrelsens rekommendation att bjuda in åldersgruppen ovanlig internationellt sett. Skillnader i sjukvårdssystem kan vara en del i varför bedömningen skiljer mellan länder, men som oftast spelar troligen ekonomiska avvägningar också in i varför fler länder inte bjuder in kvinnor 40–49 år till mammografiscreening.

REFERENSER

1. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE(2002). "Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials". *Lancet* 359(9310):909-919.

2. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH (2004). "The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned?" *Radiologic clinics of North America* 42(5):793-806, v.

3. Nelson, H. D., K. Tyne, A. Naik, C. Bougatsos, B. K. Chan, L. Humphrey and U. S. P. S. T. Force (2009). "Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force." *Ann Intern Med* 151(10): 727-737, W237-742.

4. Hellquist, B. N., S. W. Duffy, S. Abdsaleh, L. Bjorneld, P. Bordas, L. Tabar, B. Vitak, S. Zackrisson, L. Nystrom and H. Jonsson (2011). "Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort." *Cancer* 117(4): 714-722.

5. Hellquist, B. N. (2014). "Breast cancer screening with mammography of women 40-49 years in Sweden." (Doctoral dissertation). Umeå: Umeå universitet.

6. Hellquist, B. N., S. W. Duffy, L. Nystrom and H. Jonsson (2012). "Overdiagnosis in the population-based service screening programme with mammography for women aged 40 to 49 years in Sweden." *J Med Screen* 19(1): 14-19.

