

3D-mammografi minskar antalet fall

Screening med 3D-mammografi, så kallad brösttomosyntes ger en lägre andel intervallcancerfrekvens jämfört med screening med mammografi. Resultaten hittills innebär att brösttomosyntes kan göra större nytta som screeningmetod än mammografi. Fler studier med resultat i samma riktning behövs dock, skriver här **Kristin Johnson**, ST-läkare i radiologi på Skånes universitetssjukhus och doktorand inom medicinsk radiologi vid Lunds universitet.

Hon påpekar att för att bedöma om brösttomosyntes ska ersätta eller komplettera mammografi är det även viktigt att exempelvis ta hänsyn till hälsoekonomiska analyser och falskt positiva undersökningar. Arbeten kring detta pågår i forskningsgruppen.



av bröstcancer mellan screeningomgångar

Kvinnor i Sverige erbjuds regelbunden screening för bröstcancer från 40 till 74 års ålder. I Sverige och övriga Europa används mammografi som screeningmetod. Två bilder i olika projektioner tas av varje bröst. Men mammografi som metod har begränsningar och man uppskattar att cirka 20 procent av bröstcancerfallen kan missas¹. Det beror till stora delar på att vissa tumörer skymms av normal bröstvävnad och de är då mycket svåra eller omöjliga att upptäcka för den granskande radiologen.

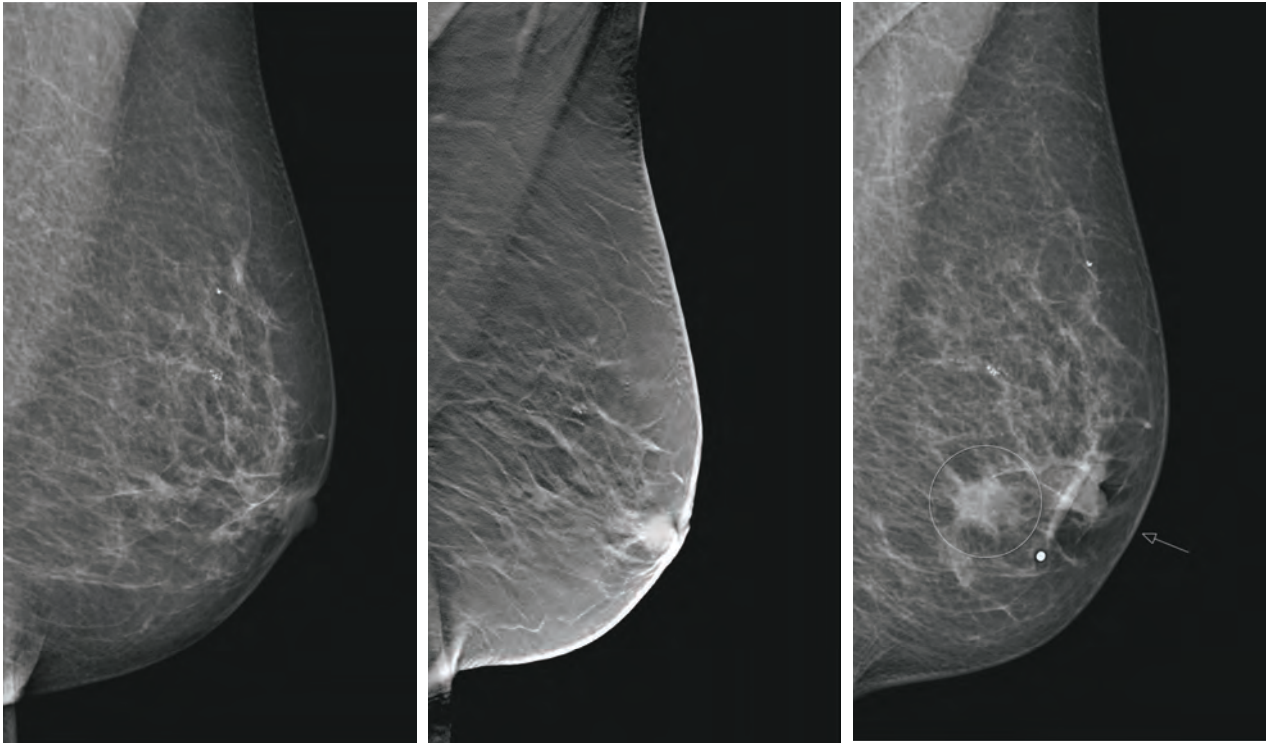
TAR MÅNGA LÅGDOSBILDER

Därför har en annan metod, brösttomosyntes, blivit aktuell för att komplettera eller ersätta mammografi i screening. Brösttomosyntesmaskinen rör sig i en båge över bröstet och

tar många lågdosbilder ur olika vinklar. Bilderna läggs sedan samman i en stack som radiologen kan scrolla igenom och resultatet kan liknas vid en tredimensionell mammografi där effekten från eventuell skymmande överlappande vävnad minskar.

I en stor prospektiv studie i screeningpopulationen i Malmö, Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, där 14 848 kvinnor deltog från 2010 till 2015 jämfördes brösttomosyntes i en projektion med standard-mammografi i två projektioner². Kvinnorna undersöktes med båda metoderna vid ett screeningtillfälle och bilderna från de två metoderna granskades separat av bröstradiologer. Resultaten visar att med hjälp av brösttomosyntes hittades knappt 40 procent fler fall av bröstcancer jämfört med mammografi. Flera pro-

••• bröstcancer



72-årig kvinna som diagnostiserades med en 13 mm stor invasiv lobulär palpabel cancer 20 månader efter screeningundersökningen i Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial.

2a: Mammografi vid screening utan fynd av tumör.

2c: Brösttomosyntes vid screening utan fynd av tumör.

2d: Mammografi vid diagnos som visar central tumör (cirkel) och retraherad bröstvårta (pil). Liten blymarkör på platsen för knutan.

spektiva europeiska screeningstudier har visat liknande resultat³⁻⁵. De extra cancerfall som upptäcktes med enbart brösttomosyntes i Malmö-studien har liknande biologisk profil, inklusive mer aggressiv typ som till exempel trippel-negativ bröstcancer, som cancerfall upptäckta med hjälp av mammografi⁶.

VISAT HÖGRE DETEKTION

När en ny screeningmetod ska utvärderas är förstås cancerdetektion en mycket viktig parameter, och där har brösttomosyntes visat en högre detektion än mammografi. Men även andra parametrar är av stort intresse. För att veta om de extra cancerfall om upptäcks med enbart brösttomosyntes bidrar till en lägre sjuklighet och i förlängningen lägre dödlighet i bröstcancer kan studier av intervallcancer ge viktig information. Intervallcancer är cancerfall som diagnostiseras efter ett screeningtillfälle där kvinnan har friats från cancer, men före nästa planerade screening. Om intervallcancerfrekvensen sjunker efter screening med brösttomosyntes indikerar det att metoden upptäcker cancer som är relevant och som annars skulle ha orsakat sjuklighet.

Vi har studerat intervallcancer i Malmö-studien och jämfört den med en kontrollgrupp för att se om intervallcancerfrekvensen sjönk efter brösttomosyntes. Kontrollgruppen bestod av kvinnor screenade med mammografi i Malmö under samma tidsperiod som Malmö-studien. Varje studiekvinna matchades sedan med två kvinnor i kontrollgruppen avseende ålder vid screening (+/- ett år) och datum för screening. Av de 14 848 kvinnorna i studien fanns

matchade kontrollkvinnor för 13 369 kvinnor. Kontrollgruppen bestod av 26 738 kvinnor. Medelåldern i båda grupperna var 56 år. Intervallcancerfrekvensen i studien var 1,6 per 1 000 screenade kvinnor, 21 av 13 369 med 95 % konfidensintervall 1,0–2,4 jämfört med kontrollgruppen 2,8 per 1 000 screenade kvinnor, 76 av 26 738 med 95 % konfidensintervall 2,2–3,6, conditional odds ratio 0,6 (95 % konfidensintervall 0,3–0,9, $p=0,02$). Resultaten visar alltså att det är 40 procent lägre odds att drabbas av intervallcancer i studiegruppen, där kvinnorna hade screenats med brösttomosyntes och mammografi, jämfört med kontrollgruppen där kvinnorna hade screenats med mammografi.

HÖG PROLIFERATIONSGRAD

Vi har även undersökt tumörkaraktistiken hos intervallcancerfallen. Baserat på informationen från de kliniska immunohistologiska analyserna delades de invasiva cancerfallen in i subtyper enligt St Gallen⁷. Medelstorleken för cancerfall i studien var 15 mm, ± 7 standarddeviationer, jämfört med 20 mm, ± 10 standarddeviationer, i kontrollgruppen. Proportionen av lymfkörtelpositiva cancerfall var 37 % (7 av 19) i studiegruppen och 44 % (32 av 72) i kontrollgruppen. Generellt visade intervallcancerfallen i både studiegruppen och kontrollgruppen hög proliferationsgrad (Ki67% ≥ 20), 63 % (12 av 19) respektive 75 % (54 av 72) och låg proportion av luminal A-subtyp; 26 % (5 av 19) respektive 17 % (12 av 72).

Intervallcancer kan ge information om de cancerfall som upptäcks med hjälp av brösttomosyntes bidrar till större

••• bröstcancer

nytta för screeningen än mammografi. Vikten av att utvärdera intervallcancer har lyfts av bland annat International Agency for Research on Cancer⁸. Våra resultat visar en statistisk signifikant lägre intervallcancerfrekvens efter screening med brösttomosyntes jämfört med enbart mammografi. Dock är Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial inte specifikt designad för att utvärdera intervallcancer och resultaten med vida konfidensintervall bör tolkas med viss försiktighet. Andra studier på intervallcancer och brösttomosyntes har inte visat några statistiskt signifikanta skillnader i intervallcancerfrekvens. I Malmöstudien utfördes brösttomosyntesen med enbart en projektion och kvinnor 40 till 49 år inkluderades, vilket är skillnad mot tidigare studier och kan vara en del av förklaringen till resultatet.

INDIKERAR TIDIGARE UPPTÄCKT

Karaktäristiken hos intervallcancerfallen i studien och kontrollgruppen var generellt lika, med viss tendens till att cancerfallen i studien var mindre och hade lägre proportion av lymfkörtelpositivitet vilket skulle kunna indikera tidigare upptäckt med brösttomosyntes.

Vår studie har flera begränsningar. Antalet fall av intervallcancer i Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial var få vilket gör det svårt att tolka skillnader i frekvenser, särskilt i subgrupper. Vi saknar information om brösttätthet och menopaus, två faktorer som kan påverka insjuknande i bröstcancer, men åldersmatchningen justerar åtminstone delvis för detta. En annan begränsning är antalet granskande radiologer i de olika grupperna. I studien granskades varje kvinnas bilder av sammanlagt fyra radiologer; två granskare av brösttomosyntes och två granskare av mammografi. I kontrollgruppen granskades mammografibilderna av två radiologer. Fler granskande radiologer kan ge en högre sensitivitet och påverka intervallcancerfrekvensen. I Malmö-studien var det åtta cancerfall som upptäcktes enbart med hjälp av mammografi och dessa skulle potentiellt kunna ha upptäckts som intervallcancer om screening hade skett med enbart brösttomosyntes och i så fall lett till en högre intervallcancerfrekvens i den här studien. Eftersom studien utfördes i Sverige med svenska screeningrutiner kan resultaten inte heller nödvändigtvis översättas till andra förhållanden.

KAN GÖRA STÖRRE NYTTA

Resultaten i vår studie har visat en lägre andel intervallcancerfrekvens efter screening med brösttomosyntes jämfört med efter screening med mammografi. Man kan tänka sig att de extra cancerfall som upptäcktes med brösttomosyntes i Malmö-studien annars hade diagnostiserats senare vid ett mer avancerat stadium, något som betyder att brösttomosyntes kan göra större nytta som screeningmetod än mammografi. Studien bidrar ytterligare till den växande kunskap

pen om brösttomosyntes i screening⁹. Fler studier med resultat i samma riktning behövs dock.

För att bedöma om brösttomosyntes ska ersätta eller komplettera mammografi är det även viktigt att exempelvis ta hänsyn till hälsoekonomiska analyser och falskt positiva undersökningar. Arbeten kring detta pågår i forskningsgruppen Lund University breast Cancer Imaging group (LUCI).

REFERENSER

1. 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.
2. Zackrisson S, Lang K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Fornvik D, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1493-503.
3. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):583-9.
4. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fanto C, Ostillo L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1105-13.
5. Hovda T, Brandal SHB, Sebuodegard S, Holen AS, Bjørndal H, Skane P, et al. Screening outcome for consecutive examinations with digital breast tomosynthesis versus standard digital mammography in a population-based screening program. *Eur Radiol*. 2019;12:6991-9.
6. Johnson K, Zackrisson S, Rosso A, Sartor H, Saal LH, Andersson I, et al. Tumor Characteristics and Molecular Subtypes in Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: The Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*. 2019;293(2):273-81.
7. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
8. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2353-8.
9. Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, Hunter K, Bernardi D, Lang K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer*. 2021;148:14-23.

KRISTIN JOHNSON, ST-LÄKARE I RADIOLOGI PÅ SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS
OCH DOKTORAND INOM MEDICINSK RADIOLOGI VID LUNDS UNIVERSITET,
KRISTIN.JOHNSON@MED.LU.SE

