

# Arbetsdokument: Rekommendation om screening för bröstcancer

---

Detta arbetsdokument är resultatet av en litteratursökning. Dokumentet har använts som underlag vid bedömning av screening för bröstcancer. (Läs mer om bedömning av screeningprogram på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

**Program:** Screening för bröstcancer, 40–49 år

## *Vilken effekt har åtgärden?*

### Slutsats

- För friska kvinnor 40–49 år sänker populationsbaserad mammografi dödligheten i bröstcancer med upp till 16 procent efter 13 års uppföljning (måttlig evidensstyrka)

Att screena friska kvinnor i åldrarna 40–49 år med mammografi kan sänka dödligheten i bröstcancer med upp till 16 procent (inkluderade alla studier, 13 års uppföljning). Detta motsvarar en absolut riskreduktion på 0,049 procent eller att 2 057 kvinnor måste screenas vartannat år för att rädda en till livet. Måttlig evidensstyrka. För de studier som ansågs vara adekvat randomiserade var den relativa effekten 13 procent (ej statistiskt signifikant).

Randomiserad, kontrollerade studier (RCT) utgör den högsta graden av evidens, förutsatt god kvalitet. I åldersgruppen 40–49 år finns få observationsstudier gjorda eftersom man i de flesta länder inte screenar denna åldersgrupp. Denna typ av studier ger inte samma evidens som RCT och därmed större osäkerhet i effektmåtten, men kan vara värda att nämnas. En stor, svensk studie visar 26 procent sänkning av bröstcancerdödligheten i de län som screenat 40–49 åringar jämfört med de som inte gjort det [1]. Av samma studie framgår att den största effekten finns i åldersgruppen 45–49 år. Andra observationsstudier publicerade om trender i bröstcancerdödlighet i förhållande till mammografiscreening inkluderande dessa åldrar har visat divergerande resultat, vissa god effekt [2, 3], andra ingen eller liten effekt [4]. The Canadian Task Force on Preventive Health Care rekommenderade inte screening av 40–49 åringar [5].

Att bedöma vilken effekt åtgärden har är egentligen inte möjlig utan att ta hänsyn till de sidoeffekter som finns, framförallt överdiagnostik och falskt positiva. Falskt positiv mammografi (återkallad från sceningen för utredning som i slutänden friar från cancermisstanke) har sannolikt större betydelse bland yngre än äldre [5]. Risken för överdiagnostik 40–49 år är inte undersökt mer än i en studie, vilket inte är tillräckligt för att dra säkra slutsatser [6]. I tillägg har sannolikt behandling en större effekt idag, vilket flera nyligen publicerade studier har indikerat [4, 7-10].

Varken den nyligen publicerade genomgången från Storbritannien [11] eller Euroscreen-gruppens dito [12] omfattar åldrarna 40–49 år och ger därför ingen vägledning i frågan.

## *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Enligt Cochranerapportens beräkningar måste 2 000 kvinnor i åldern 40–74 år screenas i 10 år för att rädda livet på en kvinna. Samtidigt får 10 kvinnor diagnosen bröstcancer i "onödan" pga. överdiagnostik och överbehandlas därmed. Vidare utsätts mer än 200 kvinnor för falskt positiv mammografi, d.v.s. utreds men frias från bröstcancer, vilket kan orsaka betydande psykosocial stress.

## *Vilka studier ingår i granskningen?*

Bedömningen utgår från Cochrane Review on Breast Cancer Screening [13]. I denna ingår åtta randomiserade, kontrollerade studier som jämför mammografiscreening med ej mammografiscreening. En exkluderades p.g.a. bias (Edinburgh) då randomiseringen bedömdes av Cochrane som ej adekvat och samt p.g.a. att data kunde inte erhållas. De sju återstående studierna inkluderar 600 000 kvinnor (40 år och uppåt), varav drygt hälften var under 50 år vid inklusion. Interventionstiden skiljer sig mellan de olika studierna, mellan två-tre screeningomgångar i ett par studier och upp till nio i andra. Även screeningintervallen skiljer sig åt mellan studierna. Tre av studierna har individbaserad randomisering, fyra har klusterrandomisering. Uppföljning i metaanalysen har gjorts efter sju och 13 år och redovisas separat.

Bestämning av dödsorsak har inte varit blindad i alla studier, vilket kan introducera bias. Studierna var designade för att utvärdera effekt av mammografiscreening på bröstcancerdödlighet, men har inte tillräcklig statistisk styrka för att kunna visa effekt på dödlighet oberoende av dödsorsak (all cause mortality). Efterrandomisering av kvinnor som hade bröstcancer vid tidpunkten för studiestarten skedde i vissa fall efter att studien startat och ibland efter studieslutet. Eftersom de inkluderade studierna är genomförda under

1970- och 80-talen kan det finnas problem med överförbarheten till nuvarande screeningpopulation i Sverige. Förbättrad behandling över tid gör att det är osäkert vilken effekt mammografiscreening skulle ha på bröstcancerdödligheten i denna åldersgrupp idag.

Sidoeffekter av screening såsom falskt positiv mammografi, överdiagnostik och överbehandling är inte invägda i effektmåten, men diskuteras detaljerat separat i Cochranerapporten.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna är designade för att mäta effekten på bröstcancerdödlighet. Effekten på totaldödligheten kan inte mätas. Screeningintervall har varierat mellan studierna. Det finns inga bra studier på hur längden på screeningintervallen påverkar effekten av screening. Beprövad erfarenhet och kunskap om att mammografi som metod har sämre känslighet i täta bröst, d.v.s. företrädevis premenopausalt, gör att screeningintervall på 18 månader för kvinnor under 55 år och 2 år för kvinnor 55 år och över är rimligt.

## Verktyg för raden

Metod för litteratursökning (sökta databaser, funna studier, granskningsmall)

En litteratursökning som genomfördes åammdd enligt bifogad sammanställning resulterade i:

264st studier före exklusion

10st studier abstraktlästes

1st studier ingår i granskning och redovisas nedan

## Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - död i bröstcancer 7 års uppföljning	Effektmått B - död i bröstcancer 13 års uppföljning	Effektmått C - bröstcancer 7 års uppföljning*	Effektmått D - död i bröstcancer 13 års uppföljning*	Övrigt
1	Gøtzsche PC, Nielsen M 2011	Systematisk översikt av RCT		K: ingen screening I1: screening	Se figur nedan.	Se figur nedan.	Se figur nedan.	Se figur nedan.	

\* Om de studier som ansågs adekvat randomiserade endast ingår

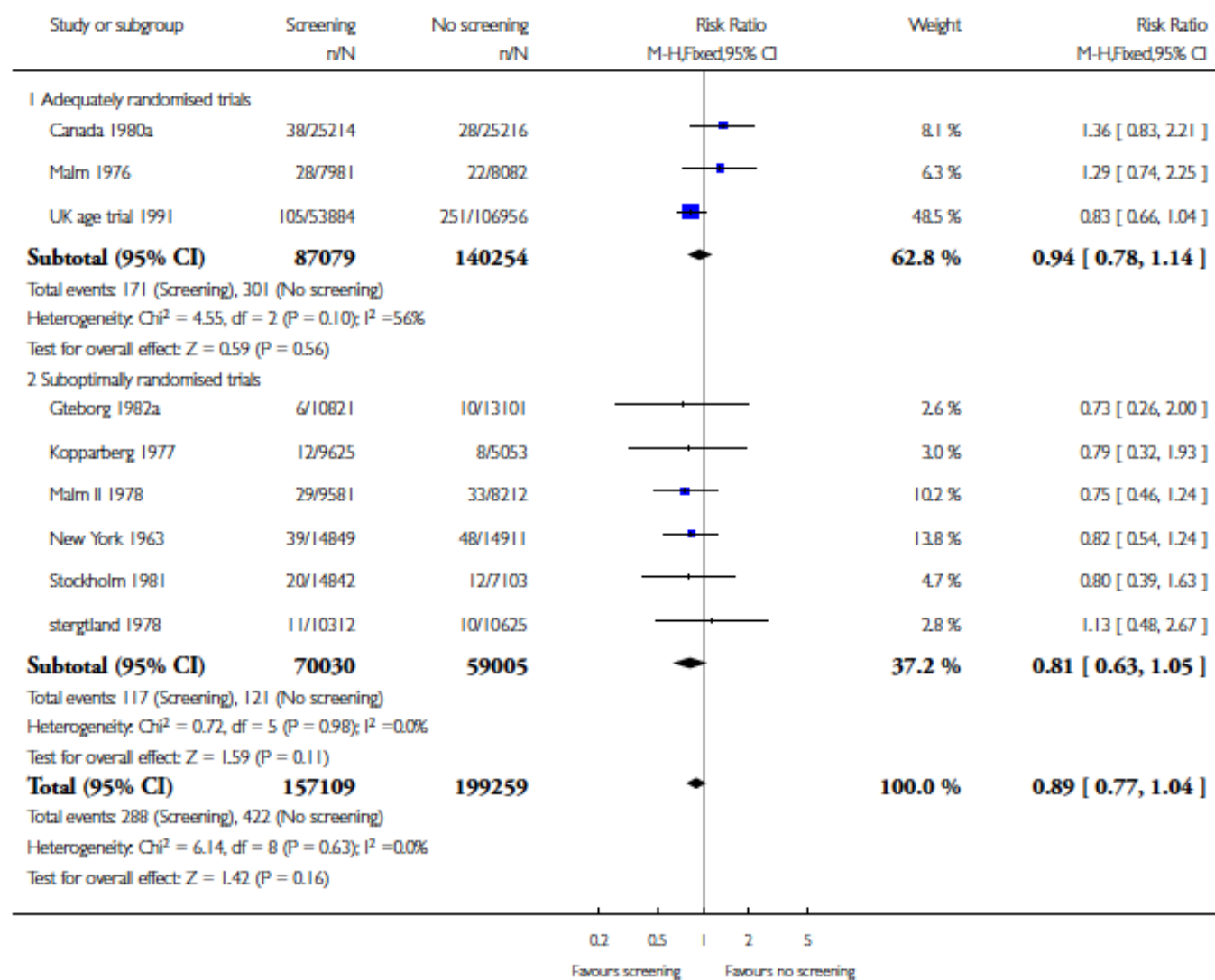
Summering av utfall från inkluderade studier						
Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K - I)	Relativ effekt/riskreduktion ( (K - I) / K )	Evidensstyrka	Kommentarer
A - Död i bröstcancer, 7 års uppföljning	356368 (7)	Ej redovisat (metaanalys)	Ej redovisat (metaanalys)	0.89 (KI 0,77-1,04, ej signifikant)	Måttlig	Alla studier inkluderade
B - Död i bröstcancer, 13 års uppföljning	329511 (7)	Ej redovisat (metaanalys)	Ej redovisat (metaanalys)	0.84 (KI 0,73-0,96, p=0.009)	Måttlig	Alla studier inkluderade
C - Död i bröstcancer, 7 års uppföljning	227333 (3)	Ej redovisat (metaanalys)	Ej redovisat (metaanalys)	0.94 (KI 0,78-1,14, ej signifikant)	Måttlig	Endast adekvat randomiserade studier
D - Död i bröstcancer, 13 års uppföljning	218697 (3)	Ej redovisat (metaanalys)	Ej redovisat (metaanalys)	0.87 (KI 0,73-1,03, ej signifikant)	Måttlig	Endast adekvat randomiserade studier

### Analysis 1.3. Comparison 1 Screening with mammography versus no screening, Outcome 3 Deaths ascribed to breast cancer, 7 years follow up, women below 50 years of age (Malmö 55).

Review: Screening for breast cancer with mammography

Comparison: 1 Screening with mammography versus no screening

Outcome: 3 Deaths ascribed to breast cancer, 7 years follow up, women below 50 years of age (Malmö 55)

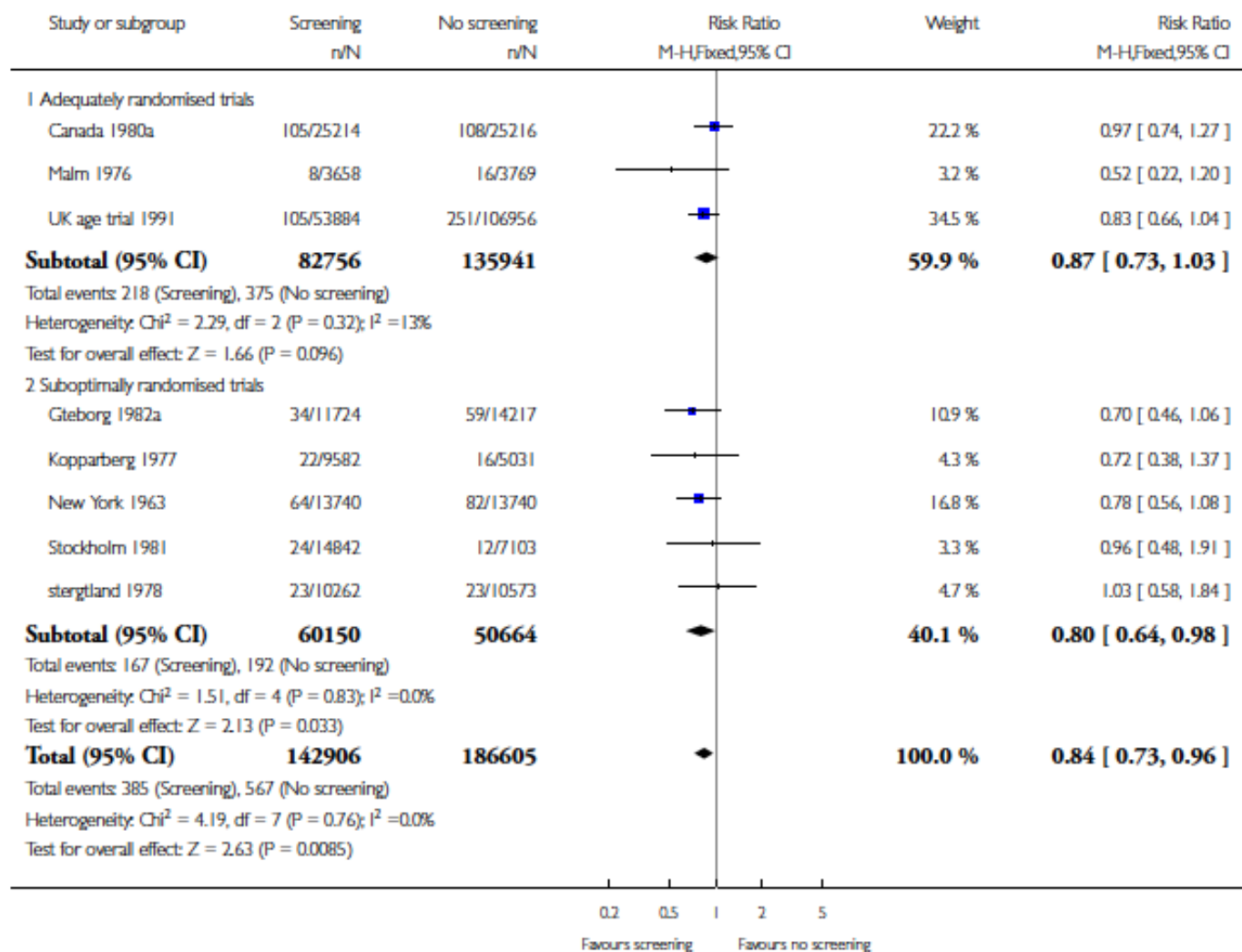


### Analysis 1.5. Comparison 1 Screening with mammography versus no screening, Outcome 5 Deaths ascribed to breast cancer, 13 years follow up, women below 50 years of age.

Review: Screening for breast cancer with mammography

Comparison: 1 Screening with mammography versus no screening

Outcome: 5 Deaths ascribed to breast cancer, 13 years follow up, women below 50 years of age



## Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	<i>Död i bröstcancer</i>		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	330000	Kvinnor <50 år	
Är studierna sammanfattade i SÖ			
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	(++++)	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa av studierna anses inte adekvat randomiserade
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Behandlingseffekten större i moderna material.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Vissa studier visar mycket större effekt än andra.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Trots stora material, osäkert i precision
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikationsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		Liten effekt.
	Stor effekt (RR < 0,5 > 2)	Nej	
	Mycket stor effekt (RR < 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka		(+++)	Måttlig evidens



## Litteratursökning

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2011-10-25

**Ämne:**

Frisk kvinna 40-49 år - Populationsbaserad mammografiscreening (rad 1)

Frisk kvinna 50-74 år - Populationsbaserad mammografiscreening (rad 3)

Frisk kvinna ≥75 år - Populationsbaserad mammografiscreening (rad 4)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Breast Neoplasms"[Mesh:NoExp]
2.	MeSH	"Mammography"[Majr:NoExp]
3.	MeSH	"Mass Screening"[Mesh:NoExp]
4.	MeSH	"Early Detection of Cancer"[Mesh]
5.		3. OR 4.
6.		1.AND 2. AND 5.
7.		6. AND Limits: English, French, German, Spanish, Danish, Norwegian, Swedish
8.	FT	mammography screening[tiab] OR breast cancer screening[tiab]
9.	FT	population screening[tiab] OR mass screening[tiab]
10.		8. AND 9.
11.		7. OR 10. AND Limits: English, French, German, Spanish, Danish, Norwegian, Swedish

\*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**Databas:** Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2011-10-25

**Ämne:**

Frisk kvinna 40-49 år - Populationsbaserad mammografiscreening (rad 1)

Frisk kvinna 50-74 år - Populationsbaserad mammografiscreening (rad 3)

Frisk kvinna ≥75 år - Populationsbaserad mammografiscreening (rad 4)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	Breast Neoplasms, <i>this term only</i>
2.	MeSH	Mammography, <i>this term only</i>
3.	MeSH	Mass Screening, <i>this term only</i>
4.	MeSH	Early Detection of Cancer
5.		3. OR 4.
6.		1.AND 2. AND 5.
7.	FT/TI, AB, KW	"population screening" OR "mass screening"
8.	FT/TI, AB, KW	"population screening" OR "mass screening":ti,ab,kw
9.		7. AND 8.
10.		6. OR 9.

\*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

## Referenser

1. Hellquist, BN, Duffy, SW, Abdsaleh, S, Bjorneld, L, Bordas, P, Tabar, L, et al. 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*. 2011; 117(4):714-22.
2. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer EpidemiolBiomarkers Prev*. 2006; 15(1):45-51.
3. Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography: 2. Validation with alternative analytic methods. *Cancer EpidemiolBiomarkers Prev*. 2006; 15(1):52-6.
4. Autier, P, Koechlin, A, Smans, M, Vatten, L, Boniol, M. Mammography screening and breast cancer mortality in sweden. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104(14):1080-93.
5. Tonelli, M, Gorber, SC, Joffres, M, Dickinson, J, Singh, H, Lewin, G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011; 183(17):1991-2001.
6. Hellquist, BN, Duffy, SW, Nystrom, L, Jonsson, H. Overdiagnosis in the population-based service screening programme with mammography for women aged 40 to 49 years in Sweden. *J Med Screen*. 2012; 19(1):14-9.
7. Kalager, M, Zelen, M, Langmark, F, Adami, HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(13):1203-10.
8. Autier, P, Boniol, M, Gavin, A, Vatten, LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2011; 343:d4411.
9. Haukka, J, Byrnes, G, Boniol, M, Autier, P. Trends in breast cancer mortality in Sweden before and after implementation of mammography screening. *PloS one*. 2011; 6(9):e22422.
10. Jorgensen, KJ, Zahl, PH, Gotzsche, PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*. 2010; 340:c1241.
11. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012; 380(9855):1778-86.
12. Paci, E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*. 2012; 19 Suppl 1:5-13.
13. Gotzsche, PC, Nielsen, M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011; (1):CD001877.