

# Det är dags att skraddarsy bröstcancerpreventionen

## VI VILL ERBJUDA KVINNOR PREVENTION BASERAD PÅ INDIVIDUELL RISK

**Bröstcancer** är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i västvärlden och ett växande problem i utvecklingsländerna [1]. Insjuknandet i bröstcancer ökar markant som funktion av ändrade levnadsvanor. Sverige var först ut med ett effektivt och högkvalitativt nationellt screeningprogram för bröstcancer [2]. Tack vare screeningprogrammet i kombination med förbättrad behandling har mortaliteten i bröstcancer gått ner de senaste decennierna. I en tid med målstyrda cancerläkemedel och individcentrerad vård är det rimligt att också bröstcancerprevention tar ett kliv in i framtiden. Preventionsarbetet måste inkludera interventioner för att minska risken för uppkomst av bröstcancer (primärprevention) och för att tidigt upptäcka tumören (sekundärprevention). Vi vill med denna kommentar förmedla vår uppfattning att lyckad prevention är det mest effektiva sättet att reducera lidande och död i bröstcancer.

Var åttonde kvinna i Sverige kommer att diagnostiseras med bröstcancer [3]. Det motsvarar ungefär en diagnos per timme, dygnet runt, året runt. Motsvarande siffra för hela Europa är att en kvinna per minut får diagnosen. I Sverige avlider varje dag 4 kvinnor i spridd bröstcancer.

Sverige har ett av världens bästa program för mammografiscreening. Samtliga kvinnor i åldern 40-74 år bjuds in till mammografiscreening med 18-24 månaders intervall. En stor del av den kvinnliga befolkningen deltar i programmet, och som en konsekvens av screening och bättre behandlingsalternativ har dödligheten i bröstcancer kontinuerligt gått ner de senaste decennierna. Anledningen är att många tumörer upptäcks i ett tidigt, botbart skede. Flera randomiserade studier visar att kvinnor som inbjuds och deltar i mammografiscreening har en 20 procent lägre dödlighet i bröstcancer än kvinnor som inte genomgår regelbunden mammografi [4].

Ungefär 11 procent av alla screening-



**Per Hall**, professor, överläkare, institutitionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet; onkologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm  
● per.hall@ki.se



**Mattias Hammarström**, doktorand, operativ projektledare KARMA; institutitionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet



**Roxanna Hellgren**, verksamhetschef, överläkare, Bröstcentrum, Södersjukhuset, Stockholm

upptäckta bröstcancertumörer skulle med stor sannolikhet inte ge upphov till en kliniskt detekterbar eller symtomgivande cancer, så kallad överdiagnostik [4]. Ett än viktigare förbättringsområde är det faktum att ungefär 25 procent av all bröstcancer är så kallad intervallcancer, vilket betyder att den upptäcks i intervallet mellan två screeningtillfällen [5]. En intervallcancer kan vid det tidigare screeningtillfället ha missats eller varit »maskerad«, det vill säga »gömt sig« i en tät bröstvävnad. En intervallcancer kan också vara så snabbt växande att den uppkommit mellan screeningtillfällena. Intervallcancer är ofta mer aggressiv än screeningupptäckt bröstcancer.

Alla kvinnor är inte lika enkla att undersöka och har inte heller samma risk för bröstcancer. Bröstet består av fettväv och fibroglandulär vävnad. Cancer uppstår i den fibroglandulära vävnaden, som också är det »täta« området på en mammografi. I Figur 1 visas fyra mammografibilder med varierande täthet (BI-RADS [breast imaging - reporting and data system] kategori A-D) [6].

De ca 10 procent av alla kvinnor som har mycket tät bröstvävnad (BI-RADS D) har en 5-6 gånger högre risk för bröstcancer än kvinnor med lägst täthet (BI-RADS A). Samtidigt är det mycket svårt att med vanlig mammografi upptäcka cancer hos en kvinna med BI-RADS D, och endast hälften av tumörerna upptäcks vid screeningen i denna grupp kvinnor [egna opublika data].

Mammografisk täthet är inte den enda riskfaktorn för bröstcancer. Det finns minst 10 olika riskmodeller för bröstcancer att välja på [7]. Faktorerna som ingår är normalt etablerade riskfaktorer för bröstcancer, såsom familjehistoria, antal barn, tidigare benigna bröstsjukdomar, användande av p-piller, etc. På senare år har genetiska förändringar inkluderats, och i ett fåtal modeller finns även en enkel be-

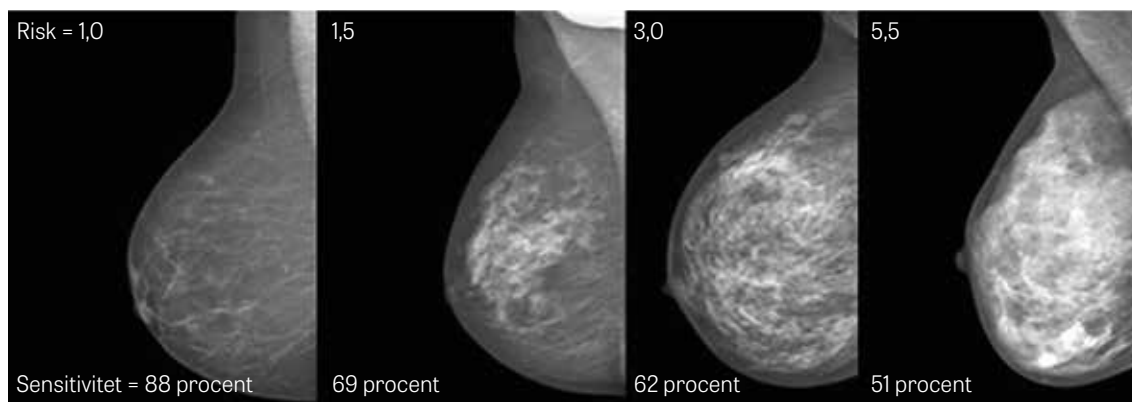
dömning av den mammografiska tätheten med. Oftast beräknar modellerna 5-års-, 10-års- eller livstidsrisken för bröstcancer.

En riskmodell som ska användas för att förändra screeningen måste innehålla förändringar i mammografibilden som en av komponenterna. Dessutom ska modellen mäta risken att diagnostiseras med bröstcancer inom ett kortare tidsspänn, förslagsvis samma period som screeningintervallen.

Vi har utvecklat en riskmodell som besvarar frågan: Vilka är de kvinnor som, efter att ha skickats hem med ett negativt screeningresultat, diagnostiseras med bröstcancer före eller vid nästa screeningtillfälle [8]? Denna tvååriga riskmodell innehåller i sitt enklaste utförande ålder och en AI-baserad analys av mammografibilderna där mammografisk täthet, sidoskillnader, mikroförkalkningar och så kallade »masses« (fokalt tätare områden) ingår. Läger man till ett fåtal livsstilsfaktorer samt en genetisk riskbedömning förbättras modellens prestanda. Enligt modellen har ungefär hälften av kvinnorna en genomsnittlig risk för bröstcancer och ≈ 25 procent har en hög eller mycket hög risk. Av de 8 procent med mycket hög risk kommer cirka 27 kvinnor av 1 000 att diagnostiseras med en bröstcan-

### HUVUDBUDSKAP

- Bröstcancerprevention måste inkludera interventioner för att minska risken för uppkomst av bröstcancer (primär prevention) och för att tidigt upptäcka tumören (sekundär prevention).
- Sverige har ett effektivt och högkvalitativt screeningprogram för bröstcancer, men fortfarande screenas alla kvinnor på samma sätt oavsett vilken risk de har eller hur svårundersökta deras bröst är.
- Det finns i dag möjlighet att identifiera de kvinnor som har en hög risk för bröstcancer och de som har en hög mammografisk täthet. Kvinnor med hög risk bör erbjudas en individanpassad screening.
- Kvinnor med mycket hög risk för bröstcancer bör erbjudas primärpreventiva åtgärder.



**Figur 1.** Risk för bröstcancer och en mammografiundersöknings sensitivitet i relation till BI-RADS-kategori (kategori A–D) [6]. Till vänster ser man en mammografi dominerad av fettväv, till skillnad från bilden till höger där det mesta av bröstet utgörs av fibroglandulär vävnad.

cer under den kommande tvåårsperioden, i jämförelse med knappt 3 kvinnor av 1 000 bland kvinnor med genomsnittlig risk [8].

Det utvecklas kontinuerligt metoder för att bättre kunna undersöka kvinnor med täta, svårundersökta bröst. Ultraljud har använts under många år, och tomosyntes används i stor utsträckning för screening i USA men är inte lika vanlig som undersökningsmetod i Europa. I en randomiserad studie från Nederländerna påvisades en kraftfull ökning av sensitiviteten och en påföljande reduktion av intervallcancer hos kvinnor med täta bröst som genomgick en MR-undersökning [9]. Nackdelen med en MR-undersökning är att den är dyr och tidskrävande.

En lovande metod är så kallad kontrastmammografi [10]. Vanligt jodkontrastmedel injiceras och ansamlas i tumören och visualiseras i ett tätt bröst. Fördelen med metoden är att den är snabb, relativt billig och har visat mycket hög förmåga att upptäcka cancer. En uppgradering av en vanlig mammografiapparat och utrustning för att injicera jod är vad som krävs. Kontrastförstärkt mammografi används redan i dag för utvalda fall på Södersjukhuset, och metodens kvalitet kommer, när pandemin tillåter, att testas i en klinisk prövning.

Tamoxifen, ett anti-östroger, har använts postoperativt för att minska risken för återfall i bröstcancer sedan mer än 40 år. Tamoxifen har även använts på friska kvinnor med avsikt att förebygga bröstcancer. Under åren har mer än 20 000 kvinnor inkluderats i sådana studier. Tamoxifen minskar risken att insjukna i bröstcancer med 32 procent [11]. Trots dessa lovande resultat och att tamoxifen är godkänt för primärprevention i USA och Storbritannien förskrivs preparatet ytterst sällan på den indikationen. Den troliga anledningen är risken för biverkningar, inte minst de besvärande klimakterieliknande symtom som är vanliga.

Vi avslutade nyligen en studie med målet att testa om lägre doser av tamoxifen

potentiellt kan ha samma terapeutiska effekt som den etablerade dosen på 20 mg [12]. Det visade sig att effekten kvarstod och att de mest uttalade biverkningarna reducerades med 50 procent för kvinnor som randomiserats till 10, 5 och även 2,5 mg tamoxifen.

Tiden är alltså inne att gå från åldersbaserad screening till ett program som bygger på den individuella risken att utveckla bröstcancer. För att nå dit vill vi genomföra en storskalig klinisk studie där kvinnor erbjuds möjligheten att få sin risk för bröstcancer bedömd och screening och prevention skraddarsydd på basen av den individuella risken.

Hypotesen är att vi med mer fokus på kvinnor med hög risk kommer att hitta fler fall av bröstcancer i ett tidigare, botbart stadium. Kvinnor med täta bröst och hög risk ska erbjudas kontrastmammografi. Förhoppningen är att inte bara proportionen intervallcancer och aggressiva tumörer ska minska; kvinnor med mycket hög risk ska dessutom erbjudas lågdos tamoxifen efter det att de erhållit riskrådgivning.

Kvinnor med genomsnittlig risk skulle screenas som i dag. För kvinnor med låg risk skulle screeningsintervallen eventuellt kunna förlängas till tre år, vilket är det intervall som rekommenderas för alla kvinnor i Storbritannien, och möjligen skulle screeningen på sikt kunna avslutas vid en lägre ålder.

I detta scenario upprepas riskuppskattningen vid varje screeningtillfälle, eftersom risken, som allt annat i livet, förändras. Tätheten går hos de flesta kvinnor ner, antalet mikroförkalkningar kan öka och en släkting kan ha diagnostiserats med bröstcancer.

Sverige har alla möjligheter att storskaligt testa om screening och primärprevention av bröstcancer på basen av den individuella risken leder till tidigare upptäckt, färre fall av intervallcancer och bättre prognos. Vårt försprång är att vi har ett etablerat högkvalitativt screeningprogram, ett enhetligt sjukvårdssys-

tem, nationella register där vi enkelt kan följa deltagarnas sjukdomsförlopp, erfarenhet av stora populationsbaserade studier samt kompetent och välutbildad personal. Dessa faktorer gör dessutom att studien med största sannolikhet kommer att bli förhållandevis billig att genomföra. Kostnaderna ska ställas i relation till att spridd bröstcancer är den näst vanligaste dödsorsaken hos svenska kvinnor före 65 års ålder. Återstår utmaningen att motivera beslutsfattare och makthavare att satsa på denna unika möjlighet att bidra till att ge framtidens kvinnor en lägre risk att diagnostiseras med en potentiellt dödlig sjukdom. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Per Hall och Mattias Hammarström samarbetar med företaget iCAD. Målet är att använda AI för att identifiera mammografiska förändringar som påverkar risken att utveckla bröstcancer.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21092*

## REFERENSER

4. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778–86.
6. ACR BI-RADS Atlas. Breast imaging reporting and data system. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
8. Eriksson M, Czene K, Strand F, et al. Identification of women at high risk of breast cancer who need supplemental screening. *Radiology*. Epub 8 sep 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201620.
11. Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(4):CD012191.
12. Eriksson M, Eklund M, Borgquist S, et al. Low-dose tamoxifen for mammographic density reduction: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. Epub 25 mar 2021. doi: 10.1200/JCO.20.02598.

## Läs mer!

Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning på [Läkartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

## REFERENSER

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Tabar L, Yen MF, Vitak B, et al. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet.* 2003;361(9367):1405-10.
3. Cancer i siffror 2018. Populärvetenskapliga fakta om cancer. Stockholm: Socialstyrelsen/Cancerfonden; 2018. Artikelnr 2018-6-10.
4. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-86.
5. Gilliland FD. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):743-9.
6. ACR BI-RADS Atlas. Breast imaging reporting and data system. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
7. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(2):263-84.
8. Eriksson M, Czene K, Strand F, et al. Identification of women at high risk of breast cancer who need supplemental screening. *Radiology.* Epub 8 sep 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201620.
9. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al; DENSE Trial Study Group. Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2091-102.
10. Sogani J, Mango VL, Keating D, et al. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging.* 2021;69:269-79.
11. Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):CD012191.
12. Eriksson M, Eklund M, Borgquist S, et al. Low-dose tamoxifen for mammographic density reduction: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* Epub 25 mar 2021. doi: 10.1200/JCO.20.02598.

## SUMMARY

### It is time for individual breast cancer prevention

Breast cancer prevention must include interventions aiming at both reducing the risk of breast cancer (primary prevention) and identifying cancers at an early stage (secondary prevention).

Sweden has one of the best breast cancer screening programs globally, but women are still screened without taking risk of breast cancer or difficulties diagnosing a cancer into consideration.

Today it is possible to identify women at high risk of breast cancer and those women that have high mammographic density. These women should be offered individualised screening.

Women at very high risk of breast cancer should be offered primary preventive initiatives.