

Version 21.10.2021

Godkänts 27.10.2021 för publicering i webbtjänsten utlåtande.fi

Beredningspromemoria för tjänsteutbudsrådets kriterier:

Mammografiundersökning för tidig diagnos av
bröstcancer hos symptomfria personer med
genetiskt verifierad hög risk för bröstcancer

UTKÄNT

Innehåll

1	Grunder för utarbetandet av kriterierna	7
2	Hälsoproblem	7
2.1	Definition av hälsoproblem	8
2.2	Naturligt förlopp	8
2.3	Effekter på funktionsförmågan	10
3	Metod som bedöms	10
3.1	Beskrivning av metoden	10
4	Nuvarande undersöknings- och behandlingspraxis samt jämförelsemetod	13
4.1	Nuvarande undersöknings- och behandlingspraxis	13
4.2	Riktlinjer för god medicinsk praxis	14
4.3	Andra finländska rekommendationer	14
4.4	Bedömning av det faktiska genomförandet	15
4.5	Utländska rekommendationer och förfaranden	16
5	Effekt, säkerhet och evidensbedömning	17
5.1	Mammografi och magnetisk resonanstomografi eller enbart mammografi	17
5.2	Mammografi och magnetisk resonanstomografi eller enbart magnetisk resonanstomografi	18
5.3	Kombination av magnetisk resonanstomografi och mammografi	19
6	Statistik	20
6.1	Antal patienter	20



6.2	Antal åtgärder, vårdperioder, besök	22
6.3	Kostnader för hälso- och sjukvård	22
7	Etiska aspekter och aspekter kring genomförandet.....	23
8	Medborgarperspektiv och patientupplevelse	26
9	Beredningsfaser	26
10	Personer som deltagit i beredningen och godkännandet av kriterierna.....	27
11	Ytterligare information	27
11.1	Röntgenstrålning	27
12	Sammanfattning	29
	Källhänvisningar	31

UTKAST

Beredningspromemorians syfte

Tjänsteutbudsrådets samlade kriterier för bilddiagnostik består av en uppsättning egentliga kriterier och denna beredningspromemoria. Syftet med beredningspromemorian är att förklara vilken information kriterierna grundar sig på samt hur beredningen av kriterierna har genomförts.

Kriterierna och bakgrundsmaterialet publiceras på finska på tjänsteutbudsrådets [webbplats](#). Kriterierna publiceras även på [svenska](#) och [engelska](#).

1 Grunder för utarbetandet av kriterierna

Enligt 111 § i strålsäkerhetslagen (859/2018), som trädde i kraft i december 2018, ska det i fråga om berättigande av medicinsk exponering formuleras en särskild skriftlig motivering som gäller personen i fråga i sådana fall där det för tidig diagnos av en sjukdom hos en symptomfri person behövs medicinsk exponering som inte ingår i ett screeningprogram. Motiveringen ska beakta kriterierna för antagning till undersökning framtagna av tjänsteutbudsrådet för hälso- och sjukvården. Kriterierna gäller även sådana hälso-och sjukvårdstjänster som avses i lagen om privat hälso- och sjukvård.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i Finland, och 5–10 procent av alla som insjuknar har en ärftlig benägenhet och hög risk att insjukna. Berättigandet av riskbaserade mammografiundersökningar av symptomfria personer med hög risk för bröstcancer har aldrig tidigare varit föremål för bedömning i Finland.

Syftet med kriterierna är att fastställa förutsättningarna för mammografiundersökning.

2 Hälsoproblem

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor. Omkring var åttonde kvinna insjuknar i bröstcancer. Risken för bröstcancer ökar efter 40 års ålder, och omkring hälften av dem som insjuknar är över 60 år. Det är sällsynt att unga kvinnor drabbas av bröstcancer. Incidensen av bröstcancer bland kvinnor under 30 år har hållits på relativt stabil nivå, och bakom dessa sjukdomsfall ligger ofta en ärftlig benägenhet. Prognosen för bröstcancer är god; hela 90 procent av patienterna är vid liv efter fem års uppföljning. Bröstcancer orsakar omkring 800 dödsfall per år i Finland (bild 3).

Alla orsaker som ligger bakom bröstcancer är inte kända. Hög ålder är en betydande riskfaktor för utveckling av bröstcancer. Hormonell exponering och långvarig (3–5 år) hormonell substitutionsbehandling i klimakteriet ökar risken för att insjukna i bröstcancer. Övervikt och alkohol ökar sjukdomsriskerna medan motion minskar risken

för att insjukna. Strålbehandling av bröst och bröstorg ökar risken för cancer i det strålbehandlade området.

Det finns flera ställen i arvsmassan som påverkar sjukdomsriskerna på olika sätt och i varierande grad. Varje person har en unik blandning av riskställen i arvsmassan. Riskställena i arvsmassan och summan av deras effekter bildar personens genetiska riskvärde (Perola m.fl. 2019). Med hjälp av det kan man också bedöma hur stor risken är att personen insjuknar i bröstcancer. Vidare uppskattas personens ärftliga benägenhet att insjukna utgående från hur många nära släktingar som diagnostiserats med bröstcancer eller äggstockscancer.

Ärftlig benägenhet uppskattas ligga bakom omkring 30 procent av alla fall av bröstcancer. I 5–10 procent av fallen är det fråga om ärftlig benägenhet med hög sjukdomsrisk, och i cirka 20 procent av fallen handlar det om en benägenhet som ökar sjukdomsriskerna måttligt.

2.1 Definition av hälsoproblem

Förekomsten av genfelet BRCA1 eller BRCA2 är en allmänt känd faktor som ökar risken för bröstcancer. Risken att insjukna i bröstcancer är 30–80 procent större beroende på typen av genfel. Bärare av genfelet BRCA1 respektive BRCA2 förknippas också med en ökad risk för att insjukna i äggstockscancer. Genfelen PALB2 och CHEK2 är också typiska bland den finländska befolkningen och ökar risken för att insjukna i bröstcancer. De förekommer i 1–2 procent av alla bröstcancerfall.

I litteraturen har man identifierat flera syndrom som är förknippade med en förhöjd risk att insjukna i cancer, bl.a. bröstcancer. Det är fråga om sällsynta syndrom, såsom LiFraumeni (LFS), Peutz-Jaegers, Cowden och Ataxia-teleangiectasia (ATS).

2.2 Naturligt förlopp

I Finland kallas alla kvinnor i åldern 50–69 år till screening av bröstcancer med cirka två års mellanrum. Cirka två tredjedelar av alla fall av bröstcancer bland kvinnor i

screeningålder diagnostiseras genom screening.

Sammanlagt diagnostiseras 5 000 kvinnor med bröstcancer varje år i Finland, och hälften av dessa diagnostiseras i screeningåldern (Bild 1 och 2). Av alla bröstcancerfall som diagnostiseras i samband med screeningar är 20–25 procent tidiga duktala förstadier till cancer (ductal carcinoma in situ, DCIS) (van Seijen m.fl. 2019).

Den ärftliga benägenheten att insjukna i bröstcancer utreds om det är fråga om en ung patient (under 30 år) eller om det bland patientens nära släktingar finns personer som diagnostiserats med bröstcancer eller äggstockscancer i ung ålder.

Följande kriterier kan användas som allmänna indikationer för att inleda medicinska ärftlighetsutredningar på patientens begäran (SRSR 2021):

- Minst tre fall av bröstcancer och/eller äggstockscancer bland patientens nära släktingar, där minst en har insjuknat före 50 års ålder
- Två fall av bröstcancer bland patientens nära släktingar, där bägge har insjuknat före 50 års ålder
- Bröstcancer före 40 års ålder
- En och samma patient har både bröstcancer och äggstockscancer
- Bröstcancer hos man
- Bilateral bröstcancer, dvs. cancer i bägge bröstet, före 50 års ålder
- Trippelnegativ eller medullär bröstcancer hos kvinna före 60 års ålder
- Minst två fall av äggstockscancer bland patientens nära släktingar
- Utöver bröstcancer och äggstockscancer förekommer också andra cancerformer i släkten, särskilt i ung ålder

Med nära släktingar avses i detta sammanhang första gradens släktingar (föräldrar, syskon, barn) eller andra gradens släktingar (mor- och farföräldrar, mosttrar och fastrar, morbröder och farbröder, barnbarn). Vid bedömningen av första gradens släktskap beaktas inte manliga släktingar. Olika cancerformer som förekommit hos en och samma person beräknas separat. Patienten själv inkluderas i beräkningen av cancerfall i släkten.

Det vanligaste symptomet på bröstcancer är en knöl i bröstet. Ibland kan bröstcancer orsaka hudförändringar på bröstet, och i vissa fall kan patienten känna en knöl i armhålan. När

knölen upptäcks utförs en mammografiundersökning, och genom nålbiopsi tas ett vävnadsprov av knölen.

2.3 Effekter på funktionsförmågan

Behandlad bröstcancer in situ påverkar i allmänhet inte patientens funktionsförmåga varaktigt. Behandlingen av bröstcancer kan ha vissa biverkningar, bland annat illamående, trötthet och inflammationsbenägenhet. Operation, i synnerhet borttagning av lymfatisk vävnad i armhålan, kan orsaka biverkningar i den opererade extremiteten.

Det har konstaterats att personer som får genetisk rådgivning upplever mindre oro för bröstcancer, ångest och depression samtidigt som deras riskförståelse förbättras och vilja att genomgå gentest minskar. Efter genomgången gentest har oron för bröstcancer och ångesten konstaterats öka bland personer som fått ett positivt testresultat och minska bland andra personer, men i viss grad varierar också resultaten av olika undersökningar. Riskförståelsen förbättras efter erhållet testresultat hos alla som låtit testa sig, oavsett om resultatet varit positivt eller negativt. (Nelson m.fl. 2019)

3 Metod som bedöms

3.1 Beskrivning av metoden

Mammografi är en bilddiagnostisk metod som rekommenderas för undersökning av bröst i syfte att i ett tidigt skede kunna diagnostisera bröstcancer hos personer över 35 år (SRSR 2021). Den utrustning som används vid undersökningen är en röntgenapparat, där den strålning som produceras i röntgenröret bildar en skuggbild på en strålningskänslig detektor. Vid undersökningen används en ställning där bröstet pressas ihop mellan två skivor för att bildkvaliteten och strålningsskyddet ska bli optimala. I dagens läge är detektorn i utrustningen digital, vilket innebär att man ser bilden omedelbart efter att den har tagits utan separat framkallning, och vid behov kan man bearbeta bilden om man vill framhäva vissa drag. Typiskt för mammografi är att den strålningskvalitet som används bearbetas enligt bröstets tjocklek med hjälp av olika poler och filtreringar i röntgenröret för att åstadkomma en så liten strålningsexponering som möjligt i förhållande till den önskade bildkvaliteten.

Som doskvantitet för strålningen i mammografiundersökningar används en genomsnittlig körtelvävnadsdos (MGD), som oftast mäts i milligray. Den jämförelsenivå som Strålsäkerhetscentralen har fastställt för körtelvävnadsdosen vid mammografiundersökningar är 1,5 milligray per projektion. I fråga om bröstcancer med dödlig utgång som orsakas av strålning kan en riskkoefficient på 0,7 procent per sievert användas (National Research Council 2006), då en stor del av de personer som ska undersökas är kvinnor i åldern 30–50 år. Om 2 000–5 000 symptomfria personer varje år skulle genomgå mammografiundersökning av båda brösten, som vanligtvis orsakar en ekvivalentdos på mindre än 3 millisievert, kan man statistiskt sett uppskatta att strålningsexponeringen då orsakar cancer med dödlig utgång hos 0–1 personer.

Ultraljudsundersökning är en smärtfri och lättillgänglig undersökningsmetod, som dock är beroende av den som utför undersökningen och som inte visar exempelvis mikrokalk. Ultraljudsundersökning har använts för diagnostisering av bröstcancer i synnerhet hos unga och personer med täta bröst. I tät bröstkörtelvävnad kan mammografiundersökningens sensitivitet vara bara 30–50 procent, eftersom den täta körtelvävnaden begränsar möjligheten att urskilja vävnaderna på bilden. I fråga om dessa patienter har ultraljudsundersökning använts också vid screeningen av bröstcancer som komplement till mammografi, varvid ultraljudsundersökningens sensitivitet har uppmätts till 76 procent och specificiteten till 84 procent (Berg m.fl. 2012, Bae m.fl. 2014).

Magnetisk resonanstomografi är en bildiagnostisk metod som grundar sig på den kärnmagnetiska resonansen hos väte och som inte orsakar någon exponering för jonisk strålning. När det gäller undersökning av bröst har magnetisk resonanstomografi konstaterats vara en mer sensitiv och specifik metod än mammografi och ultraljudsundersökning (Lord m.fl. 2007). Magnetisk resonanstomografi har vid undersökning av elakartade eller misstänkta förändringar hos symptomfria patienter uppvisat en sensitivitet på 90 procent och exakthet på 75 procent (Medeiros m.fl. 2011). Det är värt att notera att användning av magnetisk resonanstomografi vid sidan av mammografi kan öka antalet felaktiga positiva undersökningsresultat 3–5-faldigt (Lord m.fl. 2007).

Vid magnetisk resonanstomografi används intravenöst kontrastmedel för att framhäva de strukturella dragen i en förändring och blodkärlen. De flesta patienter tolererar kontrastmedel väl, men en förutsättning för användning av kontrastmedel är att patienten har normal njurfunktion och att hon inte är gravid. Analysen av fynden bygger till stor del på olika typer av kontrastmedelsförstärkning i cancervävnaden. Magnetisk resonanstomografi är således inte en lika sensitiv metod när det gäller att påvisa icke-förstärkt duktal karcinom in situ (DCIS) som i fråga om andra former av bröstcancer. I dessa fall är mammografi fortfarande en mer sensitiv metod. Detta bevisas av att en DCIS-förändring inte har kunnat upptäckas genom magnetisk resonanstomografi i hela 25 procent av alla fall där denna förändring har upptäckts i en mammografiundersökning (Obdeijn m.fl. 2010). Metoderna kan därför anses komplettera varandra. Magnetisk resonanstomografi rekommenderas inte som rutinundersökning för alla personer, utan enligt den finländska rekommendationen (SRSR 2021) ska den i första hand användas i fråga om personer med genetiskt hög risk för bröstcancer och i sådana fall där det råder en konflikt mellan andra bildiagnostiska fynd eller där fynden är svåra att tolka.

Användningen av magnetisk resonanstomografi kan begränsas av svår klaustrofobi eller av patientens storlek, eftersom den bildiagnostiska teknik som i dag används kräver att patienten ska ligga orörlig på mage i ett tunnelaktigt utrymme med en diameter på högst cirka 70 centimeter i minst en halv timme. Andra faktorer som begränsar tillgången till magnetisk resonanstomografi är dels det relativt höga priset på själva utrustningen för undersökningen och på den specialutrustning som krävs för avbildning av bröstet, dels de hustekniska krav som ställs på det undersökningsrum där utrustningen används. I Finland är antalet apparater för magnetisk resonanstomografi relativt stort i förhållande till befolkningen. Det finns omkring 29 apparater per en miljon invånare (källa: Strålsäkerhetscentralen) (se stycke 6.2).

Vävnadsprov (grovnålsbiopsi) tas alltid av bröstförändringar som upptäckts genom bildiagnostisk undersökning. Finnålsbiopsi används endast vid tömning av vätskeblåsor (cystor).

Minst tre vävnadsprov ska tas av förändringar som kan urskiljas på ultraljudsbilder. Exempelvis mikrokalkförändringar kan dock inte urskiljas på ultraljudsbilder. Av dem tas

prover genom mammografistyrning (Suomen rintaradiologit 2019).

Före en operation gör man så noggranna undersökningar som möjligt för att fastställa sjukdomens art och spridning. Utifrån dessa väljer man operationsmetod och ytterligare undersökningar som ska göras under operationen, såsom vaktpostlymfkörtelundersökning. Sjukdomens diagnos och spridning preciseras utifrån de uppgifter som fås i samband med operationen.

Åtminstone BRCA1- och BRCA2-genmutationer medför hög risk för att insjukna i bröstcancer: den livslånga risken är 50–60 procent (Aittomäki m.fl. 2016). Även TP3-, STK11- och PTEN-genmutationer medför en förhöjd risk för att insjukna i cancer. Dessa genmutationer är sällsynta och förknippade med vissa syndrom (Li-Fraumeni, Peutz- Jeghers och Cowden), varför dessa personers hälsa följs upp ytterst noggrant så att eventuella sjukdomar kan diagnostiseras i ett tidigt skede. Li-Fraumeni-syndrom är förknippat med en högre känslighet för strålning än vanligt, och därför används inte mammografi i uppföljningsundersökningar av personer med denna diagnos.

4 Nuvarande undersöknings- och behandlingspraxis samt jämförelsemetod

4.1 Nuvarande undersöknings- och behandlingspraxis

Det vanligaste symptomet på bröstcancer är en smärtfri knöl i bröstvävnaden. Cancer kan också orsaka smärta. Knölen i bröstet undersöks genom bilddiagnostik, och genom nålbiopsi tas ett vävnadsprov av knölen.

De diagnostiska undersökningar som används är mammografi och ultraljudsundersökning av bröstet. Dessa undersökningar kan kompletteras med magnetisk resonanstomografi. Om man utifrån nålbiopsin inte kan förvissa sig om vilken typ av knöl det är fråga om avlägsnas hela knölen. Bröstcancerscreening av kvinnor i åldern 50–69 år med hjälp av mammografiundersökning med två års mellanrum hör till det screeningprogram som fastställs i statsrådets förordning om screening (339/2011). Operation är den vanligaste behandlingsmetoden mot bröstcancer. Risken för återfall av bröstcancer kan minskas genom att patienten efter operationen ges läkemedels- och strålbehandling.

4.2 Riktlinjer för god medicinsk praxis

Riktlinjerna för god medicinsk praxis gällande bröstcancer är från år 2014. Riktlinjerna har inte uppdaterats efter det, men i riktlinjerna hänvisas det till den riksomfattande diagnostik- och vårdrekommendation för bröstcancer (2019, uppdaterad i juni 2021) som utarbetats av Finlands bröstcancergrupp (SRSR) och som iakttas i hela landet (se stycke 4.3).

4.3 Andra finländska rekommendationer

I SRSR:s riksomfattande diagnostik- och vårdrekommendation för bröstcancer 2019 (uppdaterad 6/2021) konstateras att det inte finns nämnvärt med bevisbaserad information om uppföljningen av ärftlig bröstcancer, men intensiv uppföljning rekommenderas ändå med anledning av den stora kumulativa cancerrisken. Uppföljning rekommenderas i regel årligen.

Som metoder rekommenderas beroende på situationen mammografi, magnetisk resonanstomografi av bröstet och ultraljudsundersökning.

Rintadiagnostiikan opas (4:e upplagan, Sudah 2020) är en publikation som getts ut av Suomen rintaradiologit ry. Den grundar sig på nationella och internationella rekommendationer och innehåller mer detaljerad, omfattande och något mer uppdaterad information. I den klassificering som används i Finland anses en livslång risk som är högre än 40 procent vara en hög risk. Som primär undersökningsmetod för personer med hög risk för bröstcancer rekommenderas magnetisk resonanstomografi av bröstet fram till 69 års ålder, efter 30 års ålder i kombination med mammografi (tabell 1). Förutom genetisk cancerrisk nämns sådana patienter som fått strålbehandling mot bröstkorgen före 30 års ålder.

I social- och hälsovårdsministeriets publikation "Enhetliga grunder för icke-brådskande vård 2019" behandlas varken cancersjukdomar eller mammografi.

Tabell 1 Gällande praxis för bildiagnostiska undersökningar på vissa universitetssjukhus.

Ålder	Låg risk <20 %	Måttlig risk 20–40 %	Hög risk >40 %
20–24			Magnetisk resonanstomografi årligen #
25–29			Magnetisk resonanstomografi årligen
30–34		Mammografi ± ultraljud ¹ årligen*	Magnetisk resonanstomografi årligen
35–39		Mammografi ± ultraljud ¹ årligen*	Magnetisk resonanstomografi årligen BRCA2: Magnetisk resonanstomografi och mammografi årligen
40–49		Mammografi ± ultraljud ¹ årligen	Magnetisk resonanstomografi och mammografi årligen
50–59	Screening mammografi	Mammografi ± ultraljud ² årligen	Magnetisk resonanstomografi och mammografi årligen
60–69	Screening mammografi	Screening mammografi	Mammografi ± magnetisk resonanstomografi ² årligen
>69			Mammografi med 1–2 års mellanrum med beaktande av hälsotillståndet i övrigt

* om detta är befogat med tanke på personens släkt

om någon släkting under 25 år insjuknat,

1 om tätheten är BiRADS 2–4

2 om tätheten är BiRADS 3–4 eller enligt radiologens bedömning

Obs! I syfte att undvika strålningsexponering utförs inte mammografi på bärare av genmutationen TP53.

4.4 Bedömning av det faktiska genomförandet

Hög risk för bröstcancer orsakas av ett genetiskt fel i kromosom 17 (BRCA1), i kromosom 13 (BRCA2) och i kromosom 16 (PALB2). Därtill kan hög risk för bröstcancer bero på sällsynta genmutationer, som är förknippade med Li-Fraumeni-, Peutz-Jeghers- eller Cowdens syndrom. Om en kvinna bär på genmutationen BRCA1 eller BRCA2, är risken för att hon ska insjukna i bröstcancer 60–80 procent (Oivanen och Holli 2005).

Bröstcancerrisken är hos PALB2-bärare i hög grad beroende av släktens cancerbakgrund, och för patienter med förstagradssläktingar som diagnostiserats med bröstcancer är risken att insjukna 58 procent (Antoniou m.fl. 2014).

Gener som orsakar måttlig risk för bröstcancer (livslång risk 20–40 procent) finns det flera av, och fler upptäcks hela tiden.

Inga undersökningar av förekomsten av BRCA1 och BRCA2 har utförts på befolkningsnivå i Finland. Enligt en utredning som gjorts i Helsingfors (Koskenvuo m.fl. 2013) genomgår cirka 40 procent av alla som bär på dessa gener riskreducerande mastektomi, vilket kan innebära att bröstet opereras bort före en cancerdiagnos eller att det andra bröstet opereras bort efter att cancer diagnostiserats i det ena bröstet.

Uppföljning av personer med hög bröstcancerrisk utförs på universitetssjukhusen och centralsjukhusen. Personerna inkluderas i uppföljningen antingen efter att de fått diagnosen bröstcancer eller i samband med kartläggningen av en cancerpatients släkt. Uppföljningen följer ett enhetligt system i hela Finland. Uppföljningen organiseras vanligtvis av enheten för bröstkörtelkirurgi eller enheten för plastikkirurgi.

4.5 Utländska rekommendationer och förfaranden

Följande internationella rekommendationer har behandlats i denna promemoria: NICE 2019 (National Institute of Health and Excellence, GB), ASBrS 2017 (American Society of Breast Surgeons, USA), ACR 2018 (American College of Radiologists, USA), NCCN 2021 (National Comprehensive Cancer Network, USA), ESMO 2016 (European Society of Medical Oncology), EUSOMA 2010 (European Society of Breast Cancer Specialists).

De flesta internationella rekommendationerna för bildiagnostisk undersökning av personer med genetiskt sett hög risk för bröstcancer (högre livslång risk än 30 procent) innefattar uppföljning med både mammografi och magnetisk resonanstomografi. Ultraljudsundersökning rekommenderas vanligtvis endast om mammografien eller den magnetiska resonanstomografien ger ett osäkert resultat eller om magnetisk

resonanstomografi inte är möjlig. För bärare av en genmutation som medför hög bröstcancerrisk (t.ex. BRCA1, BRCA2 och TP53) rekommenderas i alla publicerade rekommendationer riskbaserad bilddiagnostisk uppföljning, men åldern för när uppföljningen ska inledas och avslutas varierar. Rekommendationerna varierar klart mer när det gäller vilken bilddiagnostisk undersökning som rekommenderas för personer med måttlig bröstcancerrisk (livslång risk 17–30 procent).

På grund av den strålningsexponering som mammografi medför ska årlig uppföljning som bygger mammografiundersökning enligt de flesta rekommendationerna inledas först efter 30 års ålder (NICE, ACR, NCCN, ESMO), medan uppföljning som grundar sig på magnetisk resonanstomografi rekommenderas redan vid 25 års ålder. Ett undantag utgör Li-Fraumeni-syndrom, som är förknippat med en större strålningssensitivitet än vanligt. I det fallet rekommenderas mammografi inte alls. Enligt SRSR:s och europeiska EUSOMA:s rekommendation ska mammografiuppföljning inledas först vid 35 års ålder, medan de amerikanska bröstcancerkirurgerna (AsBrS) rekommenderar denna uppföljning redan vid 25 års ålder. Enligt den brittiska NICE-rekommendationen ska även uppföljning som bygger på magnetisk resonanstomografi inledas först efter 30 års ålder (om inte någon nära släkting har diagnostiserats med bröstcancer före 30 års ålder). I de övriga rekommendationerna är åldersgränsen 25 år. I Finland rekommenderas magnetisk resonanstomografi i uppföljningen av patienter över 60 år endast på rekommendation av en radiolog (tätt bröst), och i Storbritannien är den nedre åldersgränsen 50 år. I allmänhet rekommenderas det att mammografiundersökningarna ska fortsätta utan någon fastställd övre åldersgräns. I den amerikanska NCCN-rekommendationen nämns dock en övre åldersgräns på 75 år.

5 Effekt, säkerhet och evidensbedömning

Litteraturoversikten gjordes med hjälp av den sökstrategi som anges i bilaga 1. Sökningen resulterade i tre multicenterprövningar, som beskrivs i kapitlen 5.1–5.3.

5.1 Mammografi och magnetisk resonanstomografi eller enbart mammografi

I den holländska randomiserade multicenterprövningen (Saadatmand m.fl. 2019) ingick

sammanlagt 1 355 kvinnor i åldern 30–55 år, som hade en släktvis förekommande (familial) livslång bröstcancerrisk på över 20 procent. Deltagarna hade delats in i två grupper genom utlottning: 1) en grupp som genomgick magnetisk resonanstomografi varje år och mammografiundersökning vartannat år och 2) en grupp som genomgick mammografiundersökning varje år. Undersökningarna gjordes åren 2011–2017 och i genomsnitt undersöktes varje deltagare 4,3 gånger.

Under den första undersökningsomgången diagnostiserades klart fler cancerfall i den grupp som genomgått magnetisk resonanstomografi jämfört med den grupp som endast undersöktes genom mammografi, men skillnaden jämnade ut sig under de senare undersökningsomgångarna, och slutligen var skillnaden mellan metodernas sensitivitet statistiskt sett inte signifikant (Bilaga 2).

Det är fråga om en prövning av god kvalitet. Resultatet är inte direkt tillämpligt i Finland, eftersom patientgruppen bestod av patienter som utifrån släktanamnesen genetiskt sett har måttlig eller hög risk för att insjukna i bröstcancer men som ändå inte var bärare av en verifierad genmutation. Evidensgraden utifrån prövningen är B (Evidensgrad: God medicinsk praxis).

5.2 Mammografi och magnetisk resonanstomografi eller enbart magnetisk resonanstomografi

I den holländska multicenterprövningen (Obdeijn m.fl. 2020) utreddes retrospektivt vilken betydelse mammografi har som komplement till magnetisk resonanstomografi i uppföljningen av symptomfria BRCA2-bärare under åren 2003–2019. Den bildiagnostiska uppföljningen bestod av årlig magnetisk resonanstomografi för 25–60-åringar samt därtill mammografi från 30 års ålder och för personer över 60 år endast årlig mammografi.

Den magnetiska resonanstomografins sensitivitet var i alla åldersgrupper bättre än mammografins sensitivitet, men hos personer över 50 år hade mammografien en betydande effekt på den diagnostiska uppföljningens sensitivitet (se bilaga 3). Prövningen uppvisar god kvalitet, och även om patienterna uteslutande bestod av BRCA2-bärare kan dess tillämplighet på den finländska befolkningen med hög bröstcancerrisk anses vara

god. Evidensgraden utifrån prövningen är B (Evidensgrad: God medicinsk praxis).

5.3 Kombination av magnetisk resonanstomografi och mammografi

En metaanalys som publicerades år 2018 (Warner m.fl. 2018) redogjorde för bilddiagnostisk uppföljning av patienter med genmutationen BRCA1 och BRCA2. Det konstaterades att undersökningarna magnetisk resonanstomografi och mammografi kompletterar varandra (Bilaga 4). När det gäller den tilläggsrisk som strålningen vid mammografi medför i fråga om personer under 30 år konstaterades att undersökningsresultaten i viss mån är motstridiga. Däremot verkar bilddiagnostikens sensitivitet öka när magnetisk resonanstomografi kompletteras med mammografi, åtminstone i fråga om patienter över 50 år. Mammografins sensitivitet är i allmänhet högre hos patienter över 50 år, men även i denna åldersgrupp konstaterades sensitiviteten öka när uppföljningen kompletterades med magnetisk resonanstomografi, åtminstone när det gäller bärare av genmutationen BRCA. I en undersökning (Saadatmand m.fl. 2014) konstaterades att 2,5 gånger fler fall av cancer upptäcktes mellan uppföljningsundersökningarna bland BRCA-bärare över 60 år, då mammografi utfördes med två års mellanrum enligt den nationella rekommendationen jämfört med fall där mammografi har utförts årligen. Skribenterna övervägde också vilken effekt en kombination av magnetisk resonanstomografi och mammografi har på dödligheten på lång sikt, men tills vidare finns det inga nämnvärda forskningsresultat om detta.

Metaanalysen bygger på sakkunskap och presenterar ingående undersökningar i anslutning till bilddiagnostisk uppföljning av BRCA1- och BRCA2-bärare. I viss mån torde skribenternas analys också kunna generaliseras till att gälla andra bärare av genmutationer som medför hög risk för bröstcancer. Evidensgraden på basis av undersökningen är B (Evidensgrad: God medicinsk praxis).

6 Statistik

6.1 Antal patienter

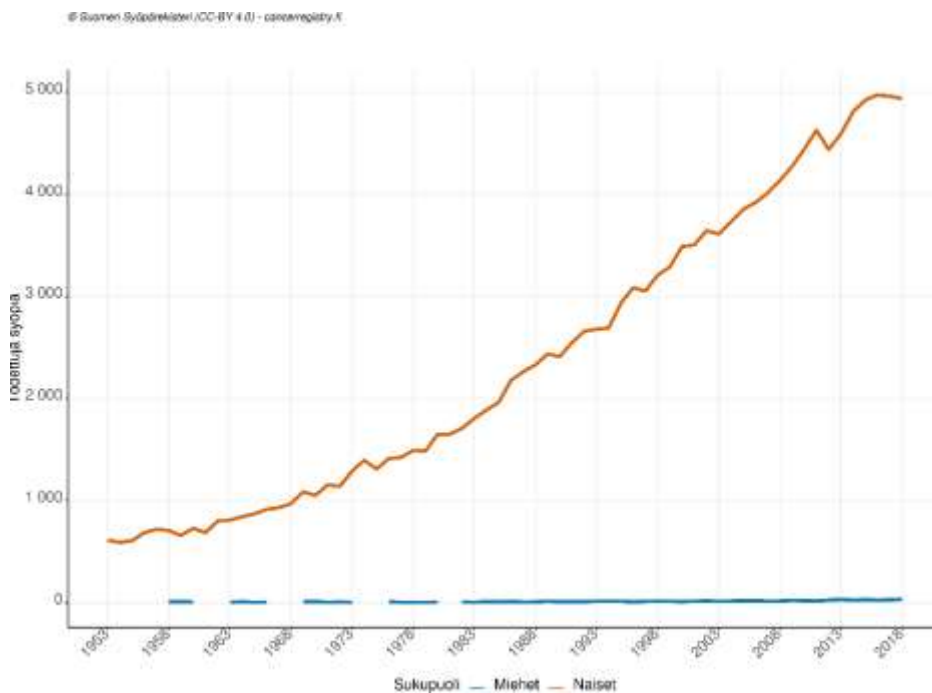


Bild 1. Diagnostiserade bröstcancerfall i Finland 1953–2018 (Finlands cancerregister 2021)

© Suomen Syöpärekisteri (CC-BY 4.0) - cancerregistry.fi

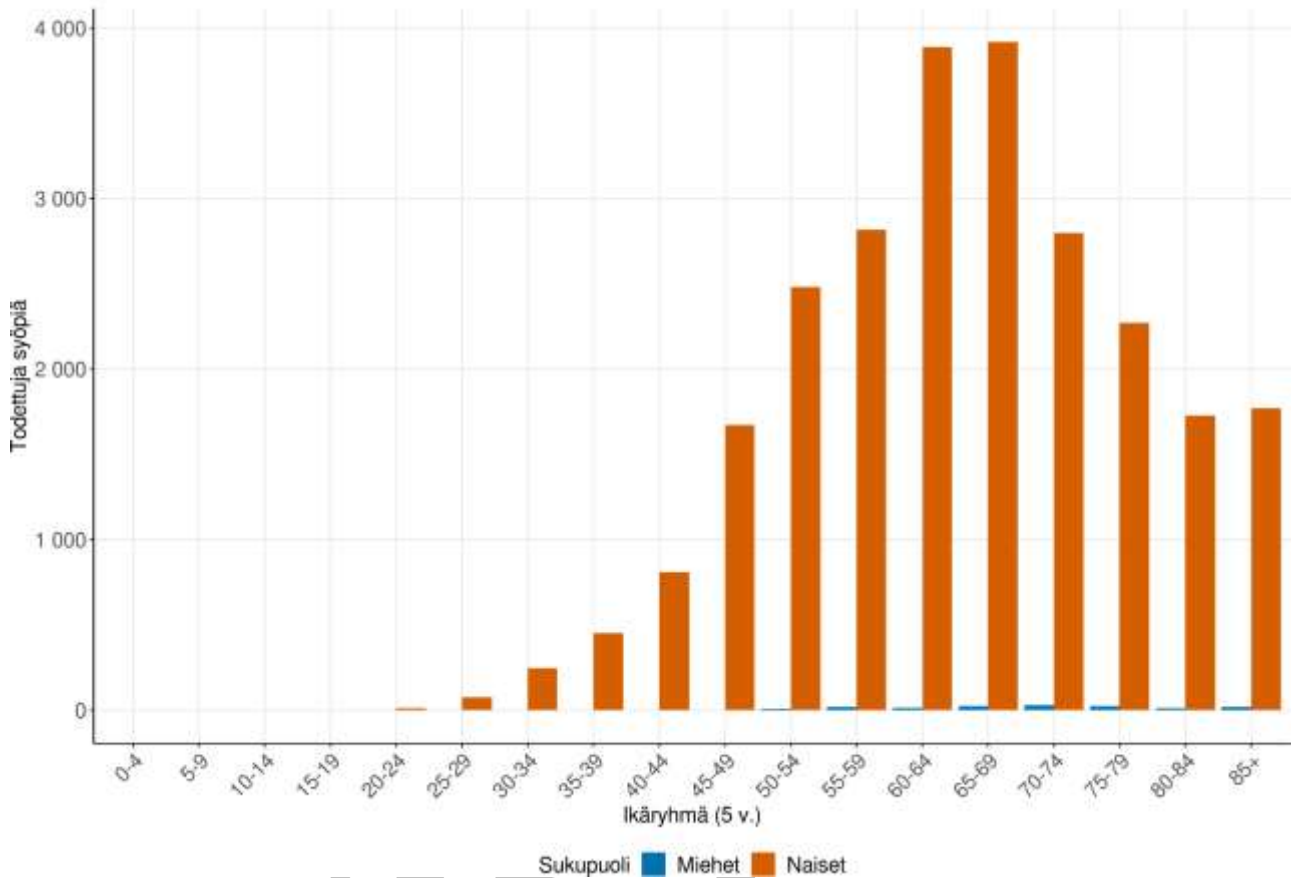


Bild 2. Diagnostiserade bröstcancerfall per åldersgrupp i Finland 2015–2019 (Finlands cancerregister 2021).

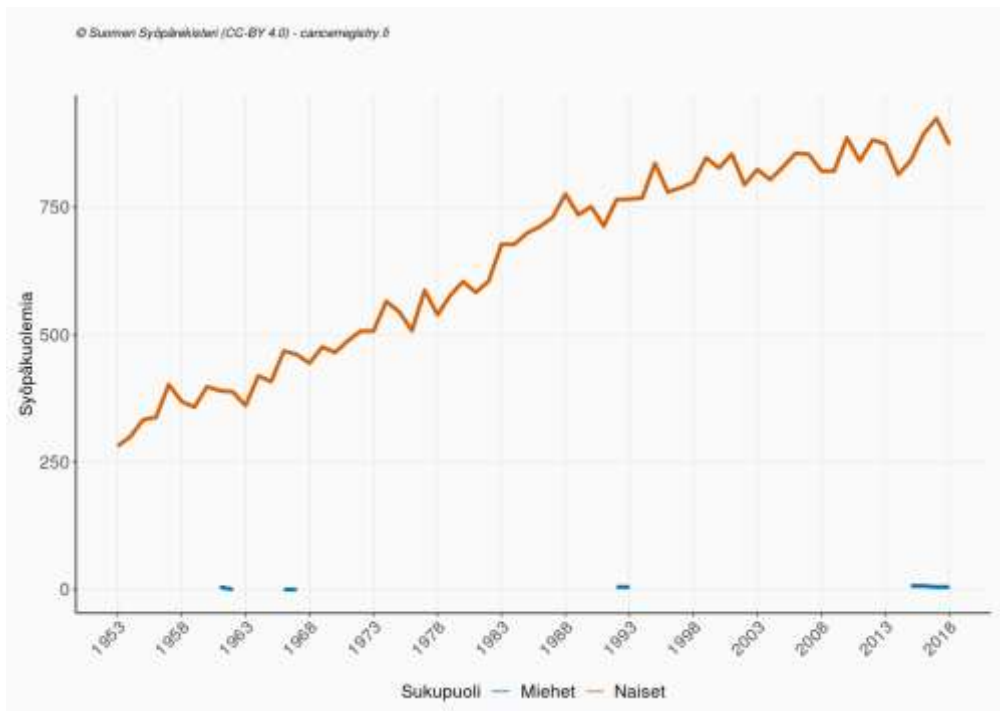


Bild 3. Bröstcancerdödligheten i Finland 1953–2018 (Finlands cancerregister 2021).

6.2 Antal åtgärder, vårdperioder, besök

6.3 Kostnader för hälso- och sjukvård

Priset på mammografiundersökning är 74–111 euro och priset på magnetisk resonanstomografi (MRI) av bröstet 259–440 euro. Antalet mammografi- och MRI-apparater framgår av bild 4. För magnetisk resonanstomografi av bröst behövs en tilläggsutrustning (bröstspole), som för tillfället endast en liten del av alla MRI-apparater i Finland är försedda med.

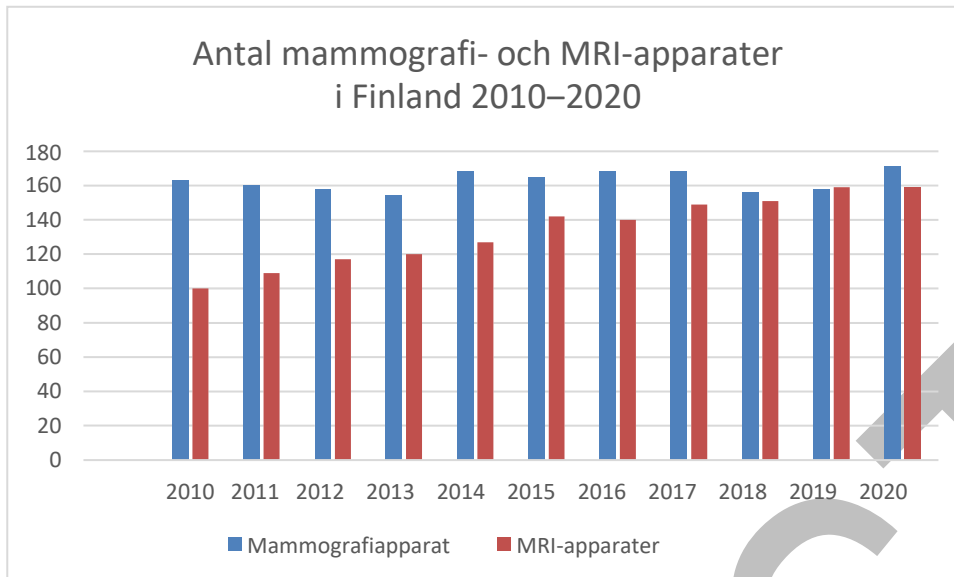


Bild 4. Antal mammografi- och MRI-apparater åren 2010–2020 (källa: Strålsäkerhetscentralen). För magnetisk resonanstomografi av bröst behövs en tilläggsutrustning (bröstspole), som för tillfället finns endast i en del av alla MRI-apparater.

Nålbiopsi av bröstförändring genom ultraljudsstyrning och nålbiopsi av bröstförändring genom mammografistyrning, som utförs som tilläggsundersökningar, kostar 104–181 euro och 121–315 euro på universitetssjukhus.

7 Etiska aspekter och aspekter kring genomförandet

Under de kommande åren kommer forskningen sannolikt att erbjuda mer information om den bröstcancerrisk som orsakas av personens genmassa. Mer specifik forskningsinformation kommer att fås om riskens storlek och riskfaktorerna.

Fördelar och nackdelar

Syftet med mammografiundersökningar av symptomfria personer är att upptäcka bröstcancer i ett så tidigt skede som möjligt så att patienten ska få en bättre livslängdsprognos och behöva mindre behandlingar. Alla symptomfria personer som undersöks exponeras för strålning, men avvikande fynd upptäcks endast hos en liten del av dem.

Enligt lag ska en person inte exponeras för strålning utan medicinsk motivering. Det finns inte någon säker strålningsdos. Varje mammografiundersökning som utförs under en livstid ökar strålningsdosen på det avbildade området och ökar risken för att personen drabbas av skador som orsakas av strålning, såsom risk för cancer.

I samband med mammografi upptäcks ibland även sådana fynd som kräver tilläggsundersökningar och som är förknippade med ytterligare risker, men som inte visar sig vara cancer eller något annat tillstånd som kräver vård. Onödiga undersökningar väcker oro hos den som undersöks och medför högre hälso- och sjukvårdskostnader utan att någon motsvarande hälsofördel uppnås.

Normala mammografiresultat kan skapa en felaktig tillit till att ingen bröstcancer existerar; alla elakartade tumörer kan inte diagnostiseras genom mammografi, och mammografi utesluter inte heller att bröstcancer kan utvecklas efter undersökningen.

Magnetisk resonanstomografi är en något mer sensitiv metod än mammografi när det gäller att upptäcka cancertumörer, men den leder samtidigt till ett större antal fynd som är godartade och därmed tilläggsundersökningar som förbrukar resurser utan att producera hälsofördelar.

Personer som får veta att de har förhöjd risk för att insjukna i bröstcancer upplever ångest. Hur svår ångesten blir och hur den påverkar personens livskvalitet är individuellt. Återkommande behov av att genomgå bilddiagnostiska undersökningar eller

laboratorieundersökningar kan leda till en konstant rädsla för att bli diagnostiserad med cancer.

Autonomi, dvs. självbestämmanderätt

Det hör till hälso- och sjukvårdens uppgifter att identifiera hälsorisker hos befolkningen, såsom risken för ärftlig bröstcancer. Mammografiundersökningar av symptomfria personer kan innebära att avvikande fynd leder till vidare undersökningar eller att normala fynd inte utesluter risken för bröstcancer. Med tanke på personernas autonomi är det viktigt att de inser att resultaten av en mammografiundersökning alltid är förknippade med en viss grad av ovisshet och att det finns vissa nackdelar med undersökningarna, så att de utifrån denna information kan besluta om de vill delta i undersökningen.

Respekt för människan

Personer som genomgår en bedömning av risken för ärftlig bröstcancer kan uppleva riskbedömningen som hotfull och belastande. Undersökningar av symptomfria personer kan ge upphov till ångest hos den som undersöks, som dessutom måste offra tid på undersökningarna. Människor uppfattar begreppet risk och risknivåer på mycket olika sätt. I samband med undersökningen behöver personen också få stöd och rådgivning samt bekräftelse på att hen klarar av situationen.

Modellerna för delat beslutsfattande utgår från att en yrkesperson inom hälso- och sjukvården först utreder om patienten vill och kan delta i beslutsprocessen och ta emot information om denna. Målet är att varje patient involveras i betydande undersöknings- och vårdbeslut som gäller honom eller henne på det sätt som patienten själv önskar. Detta leder sannolikt till ett undersöknings- och vårdbeslut som patienten bättre engagerar sig i, och de känsloreaktioner som beslutet ger upphov till blir då tolerabla för patienten (DuBenske m.fl. 2018).

Rättvisa och jämlikhet

Hälso- och sjukvården ska erbjuda rättidiga metoder för att förebygga och behandla sjukdomar. Med tanke på användningen av hälso- och sjukvårdens resurser gäller det att fästa särskild vikt vid att optimal hälso nytta kan åstadkommas genom verksamheten. Den bilddiagnostiska kapaciteten ska användas så att man i första hand identifierar orsaken bakom symptomen eller följer upp behandlingsresultatet eller konsekvenserna av en olägenhet som behandlingen orsakat. Varje bilddiagnostisk undersökning ska vara medicinskt motiverad.

8 Medborgarperspektiv och patientupplevelse

9 Beredningsfaser

- 18.2.2021 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 1:a möte
- 3.3 smågruppsmöte
- 26.3 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 2:a möte
- 14.4 smågruppsmöte
- 21.4 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 3:e möte
- 3.5 smågruppsmöte
- 18.5 smågruppsmöte
- 19.5 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 4:e möte
- 28.5 smågruppsmöte
- 7.6 smågruppsmöte
- 15.6 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 5:e möte
- 17.8 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 6:e möte
- 10.9 smågruppsmöte
- 20.9 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 7:e möte
- 21.10 Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar hade sitt 8:e möte

10 Personer som deltagit i beredningen och godkännandet av kriterierna

Beredningen av kriterierna

Sektionen för bilddiagnostiska undersökningar:

- Ordförande 18.2.2021–1.3.2021: Minna Kaila, Helsingfors universitet
- Ordförande från och med 24.3.2021 Jarmo J Koski, ESSOTE
- Teuvo Antikainen, KSKS
- Merja Auero, SHM 18.2.2021–6.10.2021
- Marja Ekholm, Åbo universitet 18.2.2021–5.5.2021
- Sirkku Jyrkkiö, SHM, ÅUCS
- Juha Peltonen, HUS
- Sanna Seppänen, Peruskuntayhtymä Karviainen 6.10.2021–
- Raija Seuri, HUS
- Annina Sipola, Uleåborgs universitet 6.10.2021–
- Joonas Sirola, KYS
- Tero Soukka, ÅUCS

6.10.2021– Av sekretariatet:

- Ilona Autti-Rämö, generalsekreterare
- Ritva Bly, specialsakkunnig
- Reima Palonen, specialsakkunnig
- Laura Sandström, sakkunnig

11 Ytterligare information

11.1 Röntgenstrålning

I samband med röntgenfotografering används elektromagnetisk strålning, vars energi är så

STM051:00/2020

VN/7119/2021

kraftig att den kan orsaka förändringar i den biologiska vävnaden. De reaktioner som sker när strålningen direkt träffar vävnaden är mycket små, och människan kan till exempel inte förnimma dem med sina sinnen. Energin i strålningen är dock tillräckligt stark för att spjälka vattenmolekyler, vars nedbrytningsprodukter kan reagera med DNA-molekylerna och därmed orsaka förändringar i cellernas genom. Statistiskt sett kan dessa verkningar på lång sikt upprepa sig i kombination med andra cellförändringar och därmed leda till utveckling av cancer.

Man kan bedöma strålningens negativa effekter genom att vikta den kända fysikaliska stråldosen med viktningskoefficienten för strålningen i fråga och med den vävnadsviktningskoefficient som beskriver hur strålningen fördelas mellan de olika organen. Allmänt taget är sådana organ känsligare för strålning i vilka det sker många celledelningar. Som statistisk storhet för att beskriva strålningens negativa effekter används begreppet effektiv dos, som mäts i enheten sievert (Sv).

Finländarnas genomsnittliga stråldos år 2018 var 5,9 millisievert (Siskonen 2018), och den överlägset största delen av denna stråldos orsakas av exponering för radon. Dosraten för bakgrundsstrålningen ute i naturen är vanligtvis 0,1–0,2 mikrosievert i timmen beroende på orten. Jordens atmosfär filtrerar kraftigt den kosmiska strålningen från rymden, och dosraten för strålningen på en internationell flygresa kan vara t.o.m. mer än hundra gånger större än på marknivå.

Stråldoserna vid medicinska röntgenundersökningar varierar stort beroende på hur omfattande och krävande undersökning det är fråga om. Den effektiva dosen som orsakas av en typisk lungröntgenbild är kring 0,03 millisievert, medan röntgenfotofering av ländryggraden ger upphov till en effektiv dos på cirka 0,8 millisievert. När mer avancerad teknik används, såsom datortomografi, kan undersökningen orsaka en högre strålningsexponering. Exponeringen är i hög grad beroende av patientens storlek och den önskade bildexaktheten. Datortomografiundersökning ger vanligtvis upphov till en strålningsexponering på 1–9 millisievert (<https://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/rontgentutkimukset/rontgentutkimusten-sateilyannoksia>).

Generellt sett har strålningsexponeringen i samband med medicinsk röntgenfotografering obetydliga biologiska effekter på cellerna i förhållande till alla förändringar som sker i cellerna. Följaktligen kan de kalkylmässiga riskerna med röntgenfotografering aldrig tillämpas på risken för biverkningar hos en individ, utan bedömningen måste omfatta en större grupp som exponeras för den strålning som orsakas av undersökningarna.

12 Sammanfattning

Enligt 111 § i strålsäkerhetslagen (859/2018), som trädde i kraft i december 2018, ska det i fråga om berättigande av medicinsk exponering formuleras en särskild skriftlig motivering som gäller personen i fråga i sådana fall där det för tidig diagnos av en sjukdom hos en symptomfri person behövs medicinsk exponering som inte ingår i ett screeningprogram. Motiveringen ska beakta kriterierna för antagning till undersökning framtagna av tjänsteutbudsrådet för hälso- och sjukvården. Kriterierna gäller även sådana hälso-och sjukvårdstjänster som avses i lagen om privat hälso- och sjukvård.

Kriterierna gäller berättigande av mammografiundersökning för tidig diagnos av bröstcancer hos en symptomfri person med genetiskt verifierad hög risk för bröstcancer. Som jämförelseundersökning används magnetisk resonanstomografi, som inte ger upphov till joniserande strålning och som därför inte kan omfattas av kriterier som fastställs med stöd av strålsäkerhetslagen (859/2018). Syftet med regelbunden diagnostisk uppföljning är att kunna diagnostisera cancer i ett tidigt skede och därmed minska bröstcancerdödligheten bland personer med hög risk för bröstcancer.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i Finland, och 5–10 procent av alla som insjuknar har en ärftlig benägenhet och hög risk att insjukna. Åtminstone BRCA1-, BRCA2- och PALB2-genmutationer medför hög risk för att insjukna i bröstcancer: den livslånga risken är 50–80 procent. Li-Fraumeni-syndrom är förknippat med en högre känslighet för strålning än vanligt, och därför används inte mammografi i uppföljningsundersökningar av personer med denna diagnos.

Mammografi är en undersökning som medför exponering för joniserande strålning. Enligt lag ska en person inte exponeras för strålning utan medicinsk motivering. Det finns inte någon säker strålningsdos.

Varje mammografiundersökning som utförs under en livstid ökar strålningsdosen på det avbildade området och ökar risken för att personen drabbas av skador som orsakas av strålning, såsom risk för cancer. I fråga om bröstcancer med dödlig utgång som orsakas av strålning kan en riskkoefficient på 0,7 procent per sievert användas, då en stor del av de personer som ska undersökas är kvinnor i åldern 30–50 år. Om 2 000–5 000 symptomfria personer varje år skulle genomgå mammografiundersökning av båda brösten kan man statistiskt sett uppskatta att strålningsexponeringen då orsakar cancer med dödlig utgång hos 0–1 personer.

När uppföljning med bara mammografi jämfördes med uppföljning med både mammografi och magnetisk resonanstomografi diagnostiserades i litteraturen klart fler fall av cancer bland den grupp på vilken bägge metoderna använts jämfört med mammografigruppen, men skillnaden minskade allteftersom fler diagnostiska undersökningar gjordes, och slutligen var den magnetiska resonanstomografins bättre sensitivitet statistiskt sett inte signifikant.

När uppföljning med bara magnetisk resonanstomografi jämfördes med uppföljning med både mammografi och magnetisk resonanstomografi i fråga om bärare av BRCA2-mutationen var den magnetiska resonanstomografins sensitivitet i alla åldersgrupper bättre än mammografins sensitivitet, men hos personer över 50 år hade mammografen en betydande effekt på den diagnostiska uppföljningens sensitivitet.

I en diagnostisk uppföljning av bärare av genförändringen BRCA1 och BRCA2 har det i litteraturen konstaterats att metoderna magnetisk resonanstomografi och mammografi kompletterar varandra. Åtminstone hos patienter över 50 år verkar bilddiagnostikens sensitivitet öka när magnetisk resonanstomografi kompletteras med mammografi. Hos patienter över 50 år verkar sensitiviteten öka när uppföljningen kompletteras med magnetisk resonanstomografi, åtminstone när det gäller bärare av genmutationen BRCA. Bland BRCA-bärare över 60 år har 2,5 gånger fler fall av cancer upptäckts

mellan uppföljningsundersökningarna, då mammografi utförts med två års mellanrum enligt den nationella rekommendationen jämfört med fall där mammografi har utförts årligen.

Tills vidare är det, på grund av en otillräcklig mängd forskningsresultat, omöjligt att dra slutsatser om hur användning av magnetisk resonanstomografi i kombination med mammografi i uppföljningsundersökningar av bärare av genmutationen BRCA1 och BRCA2 på lång sikt påverkar dödligheten.

Källhänvisningar

Aittomäki K, Moilanen J och Perola M (red.): Lääketieteellinen genetiikka. Duodecim, 2016.

Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, m.fl.: Breast cancer risk in families with mutations in PALB2. NEJM 2014; 371 (6): 497–506.

Bae MS, Moon WK, Chang JM m.fl.: Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. Radiology. 2014 Feb;270(2):369–77.

Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, m.fl.: Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA 2012 Apr 4;307(13):1394–404.

DuBenske LL, Schrager SB, Hitchcock ME m.fl.: Key Elements of Mammography Shared Decision-Making: a Scoping Review of the Literature. J Gen Intern Med 2018 Oct; 33(10):1805–1814.

Koskenvuo L, Svarvar C, Suominen S m.fl.: The frequency and outcome of breast cancer risk-reducing surgery in Finnish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Scandinavian Journal of Surgery 2013;103: 34–40.

Lord SJ, Lei W, Craft P, ym. A systematic review of the effectiveness of magnetic

resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43: 1905–1917

Medeiros LR, Duarte CS, Rosa DD m.fl.: Accuracy of magnetic resonance in suspicious breast lesions: a systematic quantitative review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126:273–85

National Research Council: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.

Nevanlinna H & Kallioniemi O-P. 1999. Perinnöllisen rintasyövän alttiusgeenit Suomessa. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 115(21), 2365–2374.

Obdeijn IM, Loo CCE, Rijnsburger AJ m.fl.: Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. *Breast Cancer Res Treat* (2010) 119:399–407.

Obdeijn IM, Mann RM, Loo CCE, m.fl.: The supplemental value of mammographic screening over breast MRI alone in BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jun; 181(3):581–588.

Oivanen T och Holli K: Periytyvä rintasyöpäalttius – voidaanko riskiryhmien ennustetta parantaa? *Finlands läkartidning* 2005; 60: 2997–3001.

Perola M, Marjonen H, Marttila M m.fl.: P5-lääketiede jalkautuu Suomeen. *Duodecim* 2019;135(10):979–85.

Saadatmand S, Geutsinge HA, Rutgers HJT m.fl.: MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsk): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(8):1136–47

Saadatmand S, Vos JR, Hooning MJ m.fl.: Relevance and efficacy of breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers above 60 years: A national cohort

study. *Int. J. Cancer* 2014,135: 2940–2949.

Sardanelli F, Cozzi A, Trimboli RM, Schiaffino S: Magneettikuvauksella tehtävän seulonnan ja Gadolinium-varjoaineen suhteesta: Gadolinium retention and breast MRI screening: more harm than good?. *American Journal of Roentgenology*. 2020 Feb;214(2):324–7.

Siiskonen T (red.), Bly R, Isaksson R, Kaijaluoto S, Kiuru A, Kojo K, Kurttio P, Lahtinen J, Lehtinen M, Muikku M, Peltonen T, Ruonala V: Suomalaisten keskimääräinen efektiivinen annos vuonna 2018. STUK-A-263/Huhtikuu 2020.

Social- och hälsovårdsministeriet. Enhetliga grunder för icke-brådskande vård 2019. Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2019:2

SRSR (Suomen rintasyöpätyöryhmä ry). Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2021 (Uppdaterad version 6/2021).

Suomen rintaradiologit. Rintadiagnostiikan opas. 4. painos. 2019.

Syrjäkoski K, Vahteristo P, Eerola H m.fl.: Population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in 1035 unselected Finnish breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18): 1529–31.

van Seijen M, Lips EH, Thompson AM m.fl.: Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* 121, 285–292 (2019).

Warner E, Zhu S, Plewes DB ym. Screening BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers for breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec; 10(12): 477.

Bilaga 1. Sökstrategi

Sökdatum 7.4.2021

PubMed

#1 BRCA1[tw] OR "BRCA 1"[tw] OR BRCA2[tw] OR "BRCA 2"[tw] OR PALB2[tw] OR "PALB 2"[tw] OR "breast cancer gene 1"[tw] OR "breast cancer gene 2"[tw]

#2 "Breast/diagnostic imaging"[mh] OR "Breast Neoplasms/diagnostic imaging"[mh] OR Mammography[mh] OR "Ultrasonography, Mammary"[mh] OR mammogra*[tw]

#3 ("Magnetic Resonance Imaging"[mh] OR radiogra*[tw] OR ultrasound[tw] OR ultrason*[tw] OR "magnetic resonance imag*[tw] OR MRI[tw] OR MRIs[tw]) AND (breast*[tw] OR mammary[tw])

#4 "Mass Screening"[mh] OR "Diagnostic Screening Programs"[mh] OR "Early Detection of Cancer"[mh] OR screen*[tw] OR "early detection"[tw] OR "early diagnosis"[tw]

#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND (finnish[la] OR swedish[la] OR english[la]) 460 referenser

#6 "Li Fraumeni"[tw] OR LiFraumeni*[tw] OR "Peutz Jaegers"[tw] OR "Peutz Jaghers"[tw] OR "Peutz Jeghers"[tw] OR LFS[tw] OR PJS[tw] OR "Hamartoma Syndrome, Multiple"[mh] OR "Cowden disease"[tw] OR "Cowden syndrome"[tw] OR "Cowden's disease"[tw] OR "Cowden's syndrome"[tw] OR "Ataxia Telangiectasia"[mh] OR "ataxia telangiectasia"[tw] OR "louis bar syndrome"[tw] OR CHEK2[tw] OR TP53[tw] OR STK11[tw] OR "CHEK 2"[tw] OR "TP 53"[tw] OR "STK 11"[tw] OR PTEN[tw] OR prelidction[tw] OR predilection[tw]

#7 #6 AND (#2 OR #3) AND #4 AND (finnish[la] OR swedish[la] OR english[la])

#8 #7 NOT #5 54 referenser

Scopus

#1 TITLE-ABS(BRCA1 OR "BRCA 1" OR BRCA2 OR "BRCA 2" OR PALB2 OR "PALB 2" OR "breast cancer gene 1" OR "breast cancer gene 2")

#2 TITLE-ABS((breast* W/2 imag*) OR mammogra*)

#3 TITLE-ABS(radiogra* OR ultrasound OR ultrason* OR "magnetic resonance imag*" OR MRI OR MRIs) AND TITLE-ABS(breast* OR mammary)

#4 TITLE-ABS(screen* OR "early detection" OR "early diagnosis")

#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND LANGUAGE(finnish OR swedish OR english) 353 referenser

#6 TITLE-ABS("Li Fraumeni*" OR LiFraumeni* OR "Peutz Jaegers" OR "Peutz Jaghers" OR "Peutz Jeghers" OR LFS OR PJS OR (hamartoma* W/2 multiple) OR "Cowden disease" OR "Cowden syndrome" OR "Cowden's disease" OR "Cowden's syndrome" OR "ataxia telangiectasia" OR "louis bar syndrome" OR CHEK2 OR TP53 OR STK11 OR "CHEK 2" OR "TP 53" OR "STK 11" OR PTEN OR prelidecton OR predilection)

#7 #6 AND (#2 OR #3) AND #4 AND LANGUAGE(finnish OR swedish OR english)

#8 #7 AND NOT #5 43 referenser

CINAHL (EBSCO)

S1 BRCA1 OR "BRCA 1" OR BRCA2 OR "BRCA 2" OR PALB2 OR "PALB 2" OR "breast cancer gene 1" OR "breast cancer gene 2"

S2 (breast* N2 imag*) OR mammogra*

S3 (radiogra* OR ultrasound OR ultrason* OR "magnetic resonance imag*" OR MRI OR MRIs) AND (breast* OR mammary)

S4 screen* OR "early detection" OR "early diagnosis"

S5 S1 AND (S2 OR S3) AND S4 114 referenser

S6 "Li Fraumeni*" OR LiFraumeni* OR "Peutz Jaeghers" OR "Peutz Jaghers" OR "Peutz Jeghers" OR LFS OR PJS OR (hamartoma* N2 multiple) OR "Cowden disease" OR "Cowden syndrome" OR "Cowden's disease" OR "Cowden's syndrome" OR "ataxia telangiectasia" OR "louis bar syndrome" OR CHEK2 OR TP53 OR STK11 OR "CHEK 2" OR "TP 53" OR "STK 11" OR PTEN OR predilection OR predilection

S7 S6 AND (S2 OR S3) AND S4

S8 S7 NOT S5 13 referenser

Bilaga 2

År 2019 genomfördes en holländsk multicenterprövning (1) som omfattade sammanlagt 1 355 kvinnor i åldern 30–55 år, som hade en släktvis förekommande (familial) livslång risk på över 20 procent att insjukna i bröstcancer. Deltagarna hade genom lottning delats in i två grupper: den ena genomgick MRI-undersökning varje år och mammografiundersökning vartannat år (MRI-gruppen, 674 kvinnor), och den andra genomgick årliga mammografiundersökningar (mammografigruppen, 680 kvinnor). Prövningen pågick under åren 2011–2017, och varje patient undersöktes i genomsnitt 4,3 gånger.

Förutom typen av cancer fastställdes också bland annat tumörens storlek och spridning till lymfkörtlar samt körtelvävnadens täthet. Det har tidigare konstaterats att hög vävnadstäthet försvårar tolkningen av mammografibilden. I fråga om bägge bildiagnostiska metoderna beräknades metodens sensitivitet, exakthet och prognosvärde, särskilt också med beaktande av körtelvävnadens täthet. I MRI-gruppen upptäcktes under prövningstiden sammanlagt 24 (4 %) fall av invasiv cancer och 16 (2 %) fall av förstadium till cancer (intraduktalt karcinom, DCIS), och i mammografigruppen upptäcktes 8 (1 %) fall av invasiv cancer och 7 (1 %) fall av förstadium till cancer. De tumörer som upptäcktes i MRI-gruppen var mindre än de som upptäcktes i mammografigruppen (genomsnittlig storlek 9 mm respektive 17 mm), och de hade mer sällan spritt sig till vaktpostlymfkörtlarna (4/24 respektive 5/8). Av de cancerfall som diagnostiserades i MRI-gruppen syntes 14/23 (61 %) endast på MRI-bilder och 3/23 (17 %) endast på mammografibilder. MRI-undersökningens sensitivitet var 97,5 % och mammografiundersökningens sensitivitet 86,7 %, men det var inte fråga om någon statistiskt sett signifikant skillnad. Detsamma gäller skillnaden mellan prognosvärdena. I denna prövning konstaterades körtelvävnadens täthet inte ha någon nämnvärd inverkan på någondera metodens sensitivitet. MRI-undersökningens exakthet var 83,8 % och mammografins 91 %, och andelen felaktiga positiva fynd har redan tidigare konstaterats höra till MRI-metodens svaga sidor. I denna prövning hade endast 22 % av alla de 449 felaktiga positiva fynd som upptäcktes i MRI-gruppen konstaterats genom mammografi. Dessutom upptäcktes tre (12 %) tumörer med en diameter på mindre än 1 cm med

hjälp av mammografi, men dessa syntes inte på MRI-bilderna.

Det är fråga om en randomiserad multicenterprövning, där två olika bilddiagnostiska uppföljningsmetoder har jämförts med varandra. Prövningen uppvisar god kvalitet. Under den första undersökningsomgången diagnostiserades klart fler cancerfall i MRI-gruppen jämfört med mammografigruppen, men skillnaden jämnade ut sig under de senare undersökningsomgångarna, och slutligen var skillnaden mellan metodernas sensitivitet statistiskt sett inte signifikant. Resultatet är inte direkt tillämpligt i Finland, eftersom patientgruppen bestod av patienter som utifrån släktanamnesen genetiskt sett har måttlig eller hög risk för att insjukna i bröstcancer men som ändå inte var bärare av en verifierad genmutation.

UTKAST

Bilaga 3

I en holländsk multicenterprövning (2) utreddes retrospektivt vilken betydelse mammografi har som komplement till MRI-undersökning i uppföljningen av symptomfria BRCA2-bärare. Den bilddiagnostiska uppföljningen bestod av årlig MRI-undersökning för 25–60-åringar samt därtill mammografi från 30 års ålder, och för personer över 60 år endast årlig mammografi. Av alla som undersöktes hade 83 personer under den årliga bilddiagnostiska uppföljningen 2003–2019 diagnostiserats med bröstcancer antingen i samband med uppföljningsundersökningarna eller under perioderna mellan undersökningarna. Under denna period diagnostiserades sammanlagt 62 fall av invasiv bröstcancer och 23 fall av förstadium till cancer (DCIS). Patienternas medelålder vid tidpunkten för diagnosen var 49,3 år, och 17 cancerfall (20 %) diagnostiserades hos patienter under 40 år.

Av cancerfallen diagnostiserades 68,2 % i ett tidigt skede, då cancertumörens diameter var högst 10 mm, men hos 12 patienter hade cancer spridit sig till vaktpostlymfkörtlarna. Fyra patienter diagnostiserades med cancer under perioden mellan undersökningarna, dock kunde tumören i två av dessa fall i efterskott urskiljas på MRI-bilderna. MRI-undersökningens sensitivitet var 85,8 % i denna undersökning och mammografiundersökningens sensitivitet var 49,9 %. Av alla cancerfall kunde 39 (45,8 %) diagnostiseras endast med MRI-metoden och 8 (9,4 %) endast med hjälp av mammografi. Av de senare fallen var endast två invasiv cancer. De förändringar som upptäcktes genom mammografi gällde endast i ett fall en kvinna under 40 år, och även i detta fall kunde cancer i efterskott urskiljas på MRI-bilden. De 7 övriga fallen där cancer endast kunde diagnostiseras genom mammografi gällde personer över 50 år. I denna åldersgrupp fanns 42 kvinnor, hos vilka sammanlagt 44 bröstcancerfall diagnostiserades, och 35 av dessa fall kunde urskiljas på MRI-bilderna. MRI-metodens sensitivitet i fråga om denna åldersgrupp var alltså 79,5 %, men i kombination med mammografi ökade sensitiviteten till 95,5 %.

Forskningsmaterialet bestod endast av personer med genmutationen BRCA2. Dessa personer deltog i bilddiagnostisk uppföljning på nationell nivå och diagnostiserades med bröstcancer under åren 2003–2011. MRI-metodens sensitivitet var i alla åldersgrupper bättre än mammografins sensitivitet, men hos personer över 50 år hade mammografen en



betydande effekt på den diagnostiska uppföljningens sensitivitet. Prövningen uppvisar god kvalitet, och även om patienterna uteslutande bestod av BRCA2-bärare kan dess tillämplighet på den finländska befolkningen med hög bröstcancerrisk anses vara god.

UTKAST

Bilaga 4

En metaanalys som publicerades år 2018 (3) redogjorde för bilddiagnostisk uppföljning av patienter med genmutationen BRCA1 och BRCA2. I en tidigare metaanalys som Warner m.fl. utförde år 2008 hade det konstaterats att den magnetiska resonanstomografins (MRI) sensitivitet vid diagnostisering av bröstcancer hos dessa högriskpatienter var 77 % (variation 68–100 %) och mammografins sensitivitet var 39 % (variation 25 %–59 %). När MRI-metoden kombinerades med mammografiundersökning ökade sensitiviteten emellertid till 94 %, vilket pekar på att MRI- och mammografimetoderna kompletterar varandra. I samma metaanalys hade andelen felaktiga positiva fynd konstaterats vara 13,7 % då MRI-metoden utnyttjats och 5,3 % då mammografi utnyttjats. Skribenten begrundar den tilläggsrisk som strålningen vid mammografi medför i fråga om personer under 30 år men konstaterar att undersökningsresultaten i viss mån är motstridiga. Åtminstone när det gäller patienter över 50 år verkar bilddiagnostikens sensitivitet däremot öka när MRI kompletteras med mammografi. Ultraljudsundersökning konstateras vara en kompletterande metod vid tilläggsutredningar av en förändring som upptäckts genom MRI-metoden eller mammografi och vid styrningen av biopsi. Skribenten konstaterar att flera undersökningar visar att MRI-uppföljning av dessa patienter med hög risk för bröstcancer bör inledas redan vid 25 eller 30 års ålder. I vissa undersökningar har det rekommenderats att BRCA1-bärare under 50 år ska genomgå MRI-undersökning med ett halvt års mellanrum, eftersom bröstcancer tenderar att sprida sig snabbare hos dessa personer jämfört med den övriga befolkningen. Även om mammografins sensitivitet i allmänhet är högre i fråga om patienter över 50 år verkar sensitiviteten öka inom denna åldersgrupp när uppföljningen kompletteras med MRI, åtminstone när det gäller bärare av genmutationen BRCA. Evidensen om MRI-metodens betydelse inom de äldre åldersgrupperna är i viss mån motstridig, och följaktligen finns det även något motstridiga rekommendationer om när MRI-uppföljning kan avslutas i fråga om patienter med genetiskt sett hög risk för bröstcancer. Även rekommendationerna om när mammografiuppföljningen bör avslutas varierar.

I en holländsk undersökning från år 2014 konstaterades att 2,5 gånger fler fall av cancer upptäcktes mellan uppföljningsundersökningarna bland BRCA-bärare över 60 år, då

mammografi utfördes med två års mellanrum enligt den nationella rekommendationen jämfört med fall där mammografi hade utförts årligen.

Skribenterna övervägde också vilken effekt en kombination av MRI-metoden och mammografi har på dödligheten på lång sikt, men tills vidare finns det inga nämnvärda forskningsresultat om detta. Metaanalysen bygger på sakkunskap och presenterar ingående undersökningar i anslutning till bilddiagnostisk uppföljning av BRCA1- och BRCA2-bärare. I viss mån torde skribenternas analys också kunna generaliseras till att gälla andra bärare av genmutationer som medför hög risk för bröstcancer.

UTKAST