

Fordeler og ulemper ved mammografiscreening; Hvorfor utføre mammografiscre

AV HARALD WEEDON-FEKJÆR

Fra 1995 til 2005 innførte Norge gradvis et offentlig mammografiscreeningprogram for alle norske kvinner mellom 50 og 69 år. Det har i perioder vært en intens debatt om fordelene og ulempene ved programmet (1; 2), og vi har sett avisoppslag (FIGUR 1) og vitenskaplige artikler med påstander om alt fra utbredt overdiagnostikk (1) til stor forventet dødelighetsreduksjon (3). For dem som ikke jobber med screening til daglig, kan nok debatten noen ganger skape forvirring. Jeg håper å minske forvirringen ved å først gå igjennom grunnprinsippene og ideene bak mammografi-screening. Deretter vil jeg se

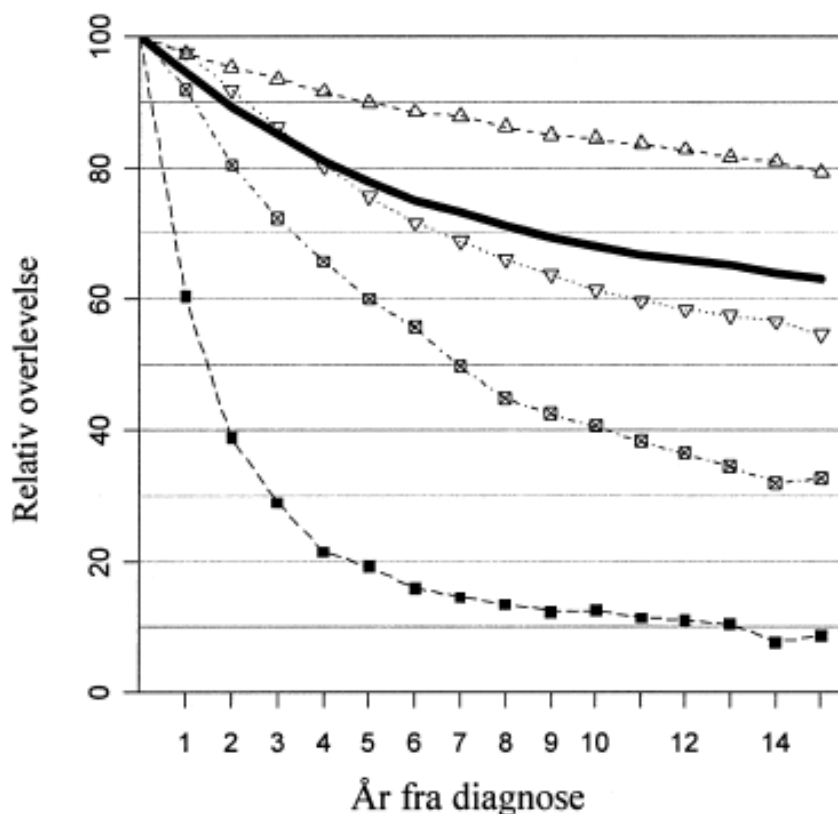


Harald Weedon Fekjær

Statistiker Harald Weedon-Fekjær forsvarte i januar 2008 sin doktoravhandling for graden PhD ved Universitetet i Oslo. Avhandlingen besto av fire vitenskapelige arbeider, under tittelen «Modelling breast cancer incidence, progression and screening test sensitivity using screening data». Denne artikkelen er skrevet på bakgrunn av den oppgitte prøveforlesingen «Favourable and adverse effects of mammographic screening in Norway», og er uttrykk for forfatterens egne vurderinger av mammografiscreening. Harald Weedon-Fekjær er i dag post doc. stipendiat på Kreftregisteret, finansiert av Kreftforeningen.

Mammografiscreening i seg selv redder ikke liv. Det avgjørende er tidligere behandling via tidligere diagnose.

på fordelene og ulempene forbundet med mammografiscreening, før jeg til slutt sier litt om grunnlaget for «mammografidebatten».



FIGUR 2: Relativ overlevelse av brystkreft etter stadie i årene (1991–1995) før det norske mammografiscreening programmet startet

- Samlet
- △- Stadie I
- ▽- Stadie II
- Stadie III
- Stadie IV

Screening? Hva er «kostnadene»?

www.4firstvision.no

500 friske kvinner blir kreftpasienter

11. 03. 2004: Mammografiprogrammet har en betenkelig bivirkning: 500 friske kvinner gjøres hvert år til kreftpasienter. Det er konklusjonen i en ny norsk undersøkelse.

Reddet av rutinekontroll – 1000 friske kvinner får kreftdiagnose årlig



Opplysningsvesenetskontoret har fått inn 1000 nye kreftdiagnoser på grunn av rutinekontroll i Norge.

Den nye data er fra en undersøkelse som viser at hver tredje av de som får rutinekontroll blir kreftsyk.

De som får rutinekontroll blir kreftsyk fordi de får oppdaget små svulster som de ellers ville ha fått symptomer på.

De som ikke får rutinekontroll blir kreftsyk fordi de får oppdaget små svulster som de ellers ville ha fått symptomer på.

De som får rutinekontroll blir kreftsyk fordi de får oppdaget små svulster som de ellers ville ha fått symptomer på.

De som får rutinekontroll blir kreftsyk fordi de får oppdaget små svulster som de ellers ville ha fått symptomer på.

De som får rutinekontroll blir kreftsyk fordi de får oppdaget små svulster som de ellers ville ha fått symptomer på.

De som får rutinekontroll blir kreftsyk fordi de får oppdaget små svulster som de ellers ville ha fått symptomer på.

Opplysningsvesenetskontoret har fått inn 1000 nye kreftdiagnoser på grunn av rutinekontroll i Norge.

FIGUR 1: Noen utdrag fra den norske screeningdebatten.

Historikk, prinsipper og positive effekter av screening

Brystkreft er den viktigste årsaken til tapte leveår for norske kvinner under 65 år (3), og på verdensbasis oppdages det årlig over en million nye brystkreft tilfeller hvert år (4). Sammenlignet med for eksempel lungekreft, har brystkreft vist seg betydelig vanskeligere å forebygge ettersom sentrale risikofaktorer (5; 6) (få eller ingen barn, høy alder ved første fødsel, tidlig første menstruasjon, sen menopause o.l.) ikke uten videre lar seg påvirke. Følgelig har man lett etter andre virkemidler for å få ned antall dødsfall av brystkreft. En påfallende side ved brystkreft er en klar sammenheng mellom svulststørrelse / stadium ved diagnose og påfølgende prognose (FIGUR 2). Dette har motivert helsepersonell til å prøve å fremskynde tidspunktet for diagnose/ behandling. Opprinnelig ble mammografi brukt til å diagnostisere symptomatisk brystkreft, men mammografi kan

Ulens tross

Mer enn én million undersøkelser på ti år
 • Brystkreft-diagnosen øker mest

MAMMOGRAFI – Dette er året for den mammografipioneren László Tálas.

Mer enn én million undersøkelser på ti år
 • Brystkreft-diagnosen øker mest

MAMMOGRAFI – Dette er året for den mammografipioneren László Tálas.

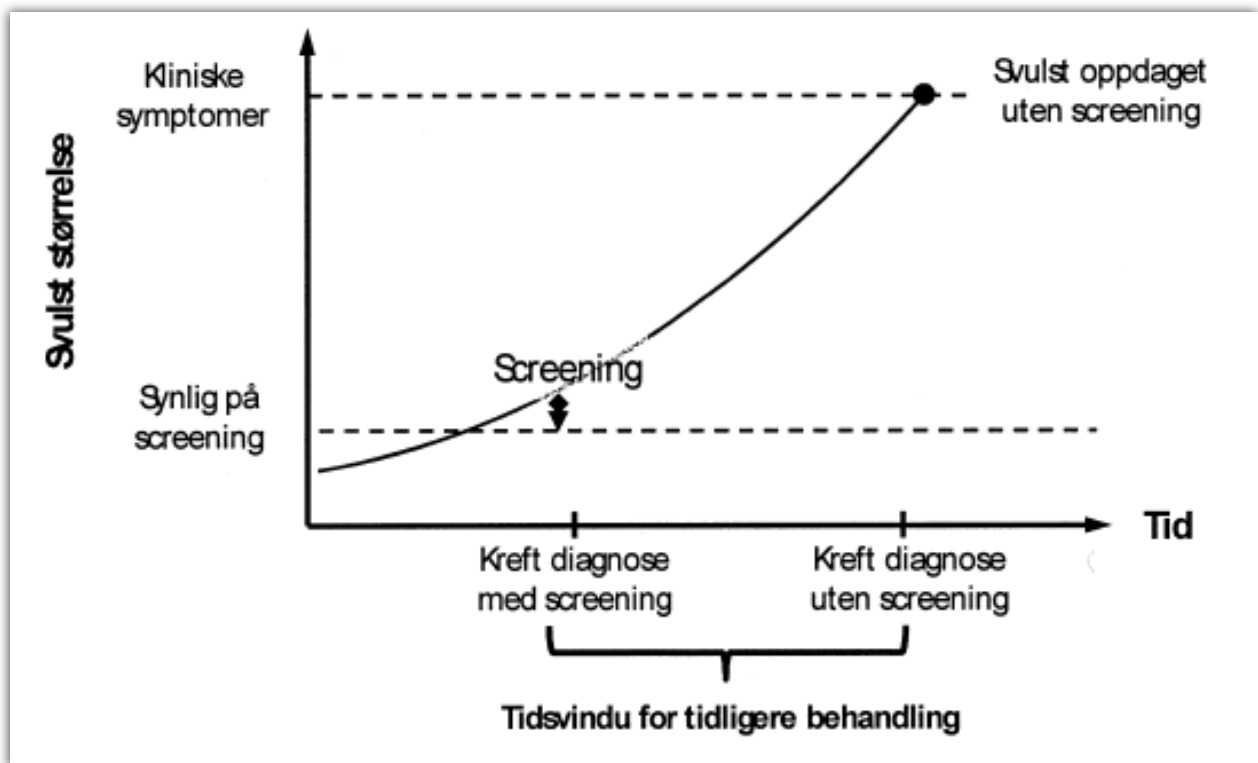
Mer enn én million undersøkelser på ti år
 • Brystkreft-diagnosen øker mest

MAMMOGRAFI – Dette er året for den mammografipioneren László Tálas.

også brukes til å oppdage små svulster lenge før de ellers ville ha gitt symptomer. På bakgrunn av dette ble det fra 1963 til 1980 startet flere større randomiserte studier for å belyse effekten av mammografiscreening og tilhørende tidlig diagnose på dødeligheten av brystkreft i befolkningen. Særlig fra Sverige kom det svært oppløftende resultater (7).

I etterkant er det foretatt flere større internasjonale gjennomganger av de randomiserte studiene (8; 9). Særlig debatt vakte den første Cochrane-rapporten om grunnlaget

*Økt hyppighet ved oppstart
 av et screeningprogram er en effekt
 av tidligere diagnose, men intet
 mål i seg selv.*



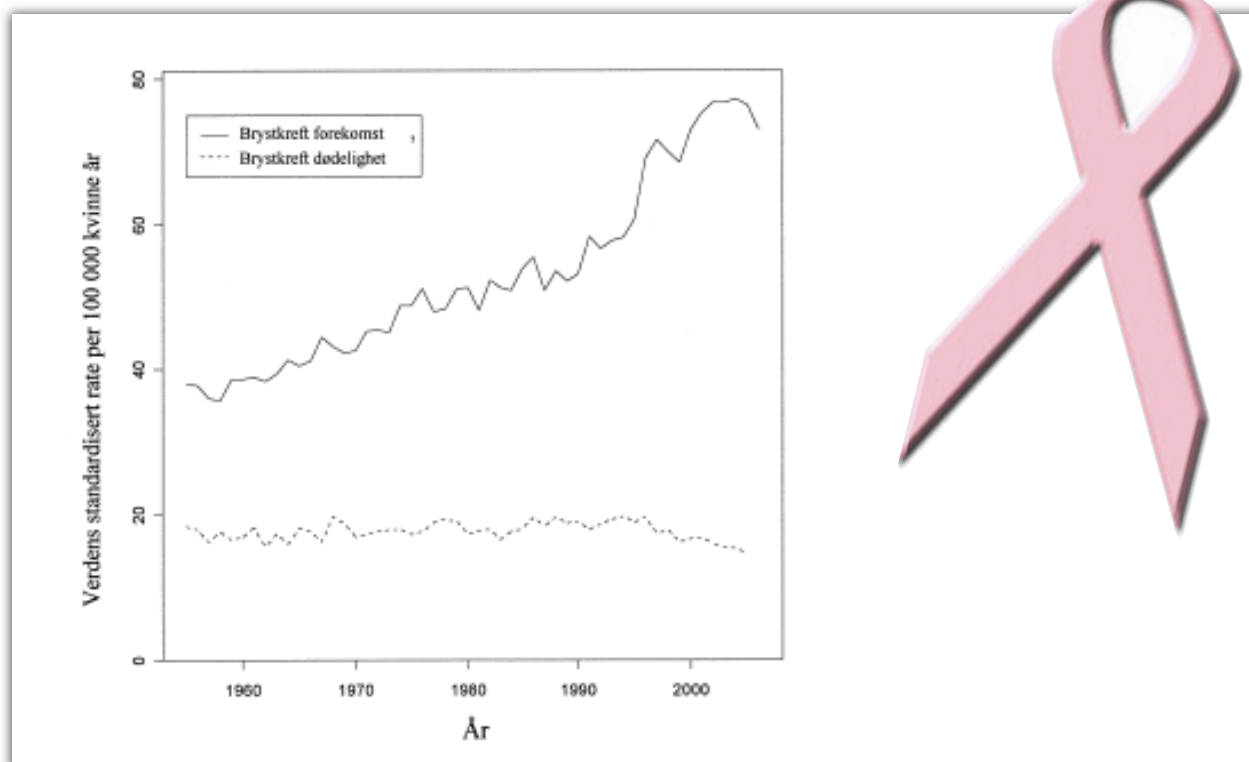
FIGUR 3: Prinsippet bak mammografiscreening: bedre prognose via tidligere behandling.

for mammografiscreening, hvor det ble hevdet at det ikke var tilstrekkelig bevis for at mammografiscreening reduserer brystkreftdødelighet (9). Etter flere år med til dels opphetet debatt, gjennomgikk ekspertgrupper fra både FN/WHO's kreftforskningsinstitutt, IARC, og USAs nasjonale kreftforskningsinstitutt, NCI, grunnlaget for mammografiscreening. Begge konkluderte i 2002 med at det forelå tilstrekkelig bevis for at regelmessig mammografiscreening senker brystkreftdødeligheten (10; 11).

Ettersom diagnostisert brystkreft behandles, er kunnskapen om den naturlige utvikling av brystkreft uten behandling begrenset. En økning i brystkrefthyppigheten ved oppstart av screening er et direkte resultat av at man klarer å flytte tidspunktet for diagnosen, men en stor økning kan også skyldes overdiagnostikk. Norge er på mange måter lik Sverige når det gjelder brystkrefthyppighet, befolkning og helsevesen. Følgelig kan det være gode håp om at de lovende svenske resultatene også er gyldige i Norge. Overlevelsen ved brystkreft er bedret betydelig etter at det norske screeningprogrammet ble startet, men dette alene forteller oss i praksis ikke om screening har de ønskede effektene, da det like gjerne kan være en effekt av tidligere diagnose som en reell bedring i prognosen. Hvis for eksempel en gruppe kvinner får diagnosen to år før, men ikke har noen reell bedring i prognosen, vil beregnet overlevelse likevel ventes å gå opp, siden kvinnene lever lengre med

diagnosen. Følgelig vil screening på grunn av tidligere diagnoser gi økt beregnet overlevelse, også uavhengig av om man forhindrer brystkreftdødsfall. Det man må gjøre er å se om et organisert offentlig screeningprogram faktisk påvirker dødeligheten av brystkreft i befolkningen. Vi har i den senere tid sett en nedgang i brystkreftdødsfall i Norge (FIGUR 4), men denne nedgangen kommer noe tidligere enn man ville forventet ved screening. Å vurdere trendene i brystkreftdødeligheten er ingen lett oppgave siden det er mange forhold knyttet til brystkreftforekomst og dødelighet som kan være endret over tid. Eksempelvis har det samtidig med innføringen av screeningen både vært en endring i behandlingsregime og en endring i bruken av hormoner for kvinner i overgangsalderen (12). Det kreves derfor en ekstra grundig gjennomgang av det norske materialet, hvor man også tar hensyn til tidligere diagnose, fylkesforskjeller og variasjoner i risikofaktorer (13). Etter 12 år med offentlig mammografiscreening i Norge har Helse- og omsorgsdepartementet gjennom Forskningsrådet tildelt midler til en omfattende evaluering av det norske mammografi-programmet, der studier som ser på om programmet har redusert brystkreftdødeligheten står sentralt (<http://www.forskningsraadet.no>).

I påvente av resultater fra disse evalueringene, vil jeg gå mer inn på andre sider ved brystkreftscreeningen. Ved siden av hovedmålet som er redusert dødelighet, kan screening ha



FIGUR 4: Utvikling i forekomst og dødelighet av brystkreft i Norge.

flere andre positive sider. Mange kvinner oppfatter et negativt screeningsvar som beroligende, og små svulster funnet på screening er lettere å behandle enn større kliniske svulster.

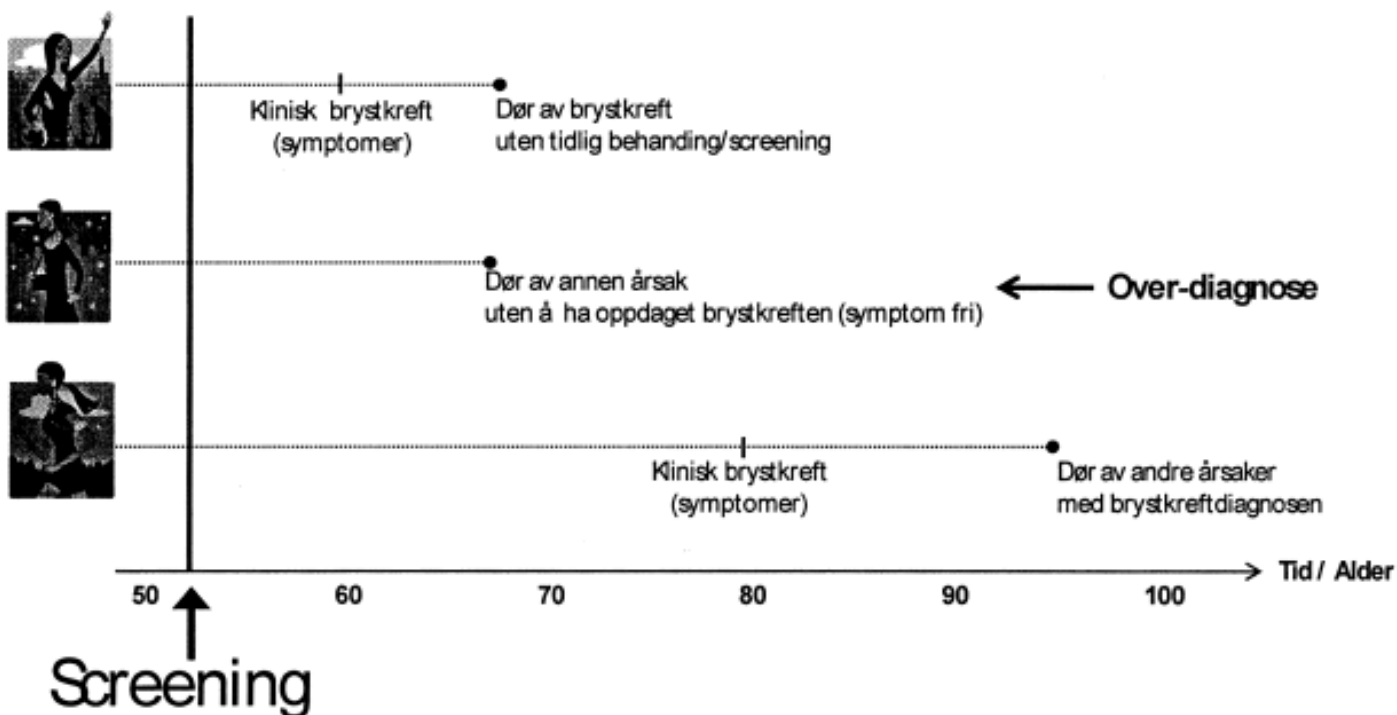
Dersom kvinner i de aktuelle aldersgruppene ønsker mammografiscreening, er det et sentralt spørsmål hvor kostnads-effektivt det er å ha ett nasjonalt screeningprogram. I land som USA er også mammografiscreening vanlig, men drevet på de enkelte kvinners initiativ og ikke lagt opp som et organisert screeningprogram for hele den aktuelle befolkningen. Erfaring tilsier at slik opportunistisk screening er vanskeligere å optimalisere med tanke på kvalitet og ressursbruk (14). Tilbudet ved de regionale brystkreftdiagnostiske sentre har også en positiv effekt for kvinner som ikke omfattes av screeningprogrammet ved å sikre rask, effektiv og moderne behandling.

Problemer knyttet til mammografiscreening

Mammografiscreening kan også ha negative sider. Noen kvinner opplever angst og usikkerhet både ved rutineinnkallinger og mammografiske funn som fører til etterundersøkelser selv om det i etterkant viser seg å ikke bli diagnostisert brystkreft. Det er estimert at en av fem kvinner vil oppleve en etterinnkalling uten påfølgende bekreftet diagnose i løpet av de ti screeningundersøkelsene som er planlagt fra hun er 50 til 69 år i henhold til det norske

mammografiscreeningprogrammet (15). Heldigvis rapporterer de fleste at en etterinnkalling er et midlertidig problem, men fem prosent sier at etterinnkallingen er deres verste opplevelse noen gang (16).

Vi har i dag ingen god metode for å skille ut hvilke svulster som vil ta liv ved senere diagnose/behandling, og ingen vil på forhånd kunne si noe om kvinnen vil leve lenge nok til å få nytte av tidlige behandling, eller om hun ville dø av andre årsaker før brystkreftsvulsten ville gitt kliniske symptomer. En vanlig definisjon av overdiagnostikk er de kvinnene som ikke ville fått en brystkreftdiagnose løpet av sin levetid hvis de ikke hadde deltatt i screeningundersøkelsen (17). I praksis betyr dette at brystkreftsvulsten ville utviklet seg så langsomt at den ikke ville gitt kliniske symptomer i kvinnens livstid. Definisjonen setter fokuset på et hovedproblem: helsepersonell vet lite om hvor fort en svulst vil utvikle seg, og enda mindre om hvor lenge en gitt kvinne vil leve. Problemet kan illustreres med tre skjebner (FIGUR 5), alle har en brystkreftsvulst de ikke kjenner til, men som kan avdekkes på screening ved 50 års alder. Den ene kvinnen ville uten screening fått diagnosen 60 år gammel og dødd av brystkreft 68 år gammel. Den andre kvinnen ville uten screening dødd ved 67 ½ års alder, uten noen gang å oppdage brystkreften, mens den tredje kvinnen ville uten screening fått diagnostisert brystkreft 80 år gammel, men dødd av andre årsaker ved 95 års alder.



FIGUR 5: Screening og overdiagnostikk – Hvem har nytte av screening?

Etter den klassiske overdiagnostikkdefinisjonen ville den andre kvinnens screeningfunn klassifiseres som overdiagnostikk, mens den første og tredje fått en reell tidlig diagnose ved å delta i screeningprogrammet. Optimalt burde bare den første bli oppdaget på screening, men ettersom svulstene ser like ut og ingen vet når og av hva kvinnen vil dø, må man i praksis behandle alle. Den tredje kvinnen ville ha blitt behandlet 30 år tidligere enn ellers og uten at det hadde noen betydning for hvor gammel hun ble. Dette kunne også kalles overdiagnostikk, men blir som oftest omtalt som overbehandling.

I praksis vil ethvert screeningprogram ha en viss grad av overdiagnostikk, og det viktige spørsmålet blir hvor mange man redder og til hvilken kostnad i form av overdiagnostikk eller ulemper ved overbehandling. For å belyse dette har flere studier bygd modeller for utvikling av brystkreft og kombinert data fra randomiserte forsøk og screeningprogrammer. Grunnet veldig forskjellig bruk av modeller og data varierer dessverre estimatene for overdiagnostikk mye, alt fra 1,7–54 prosent (17). Gode studier fra senere år tyder på en overdiagnostikkrate under 10 prosent (18; 19), men usikkerheten er stor, og det er fortsatt stort behov for nye studier.

Overdiagnostikkrater kan trolig variere betydelig mellom screeningprogrammer, og det er viktig å se på resultatene til hvert enkelt program. Ved bruk av historiske brystkreftrater som sammenligningsgrunnlag, har vi i Norge sett relativt stor økning av brystkreft-tilfeller ved første screeningrunde, uten tilsvarende fall i brystkrefthyppighet etter screening (20). Det har vært hevdet at dette betyr at det norske

screeningprogrammet har svært stor grad av overdiagnostikk (1), men disse undersøkelsene har trolig ikke tatt tilstrekkelig hensyn til den store økningen i bruk av hormoner ved menopausen som øker brystkreftrisikoen (12; 21), og det er behov for gode analyser som også tar hensyn til hormonbruk.

Mens kunnskapen om overdiagnostikk fortsatt er begrenset, blir problemstillingen stadig mer aktuell ettersom nye diagnostikkmetoder som digital mammografi gjør det mulig å oppdage svulster enda tidligere. Et særlig problem her er såkalt ductal carcinoma in situ [DCIS], svulster som ikke har begynte å vokse inn i nærliggende vev. Det er for tiden stor usikkerhet i hvilken grad DCIS svulster vil utvikle seg til invasive svulster, og de utgjør drøye 17 prosent av svulstene som blir funnet i det norske mammografi-programmet. I dag behandles så godt som alle DCIS, men det er behov for mer forskning, for lettere å forstå hvilke svulster man bør behandle og hvilke som neppe vil utvikle seg til livstruende brystkreft i kvinnens levetid.

Når et screeningprogram både redder liv og medfører overdiagnostikk, er det naturlig å vurdere fordelene opp mot ulempene for befolkningen som helhet. Et mål for dette er å se på summen av antall ekstra år kvinner i programmet må gå med diagnosen, per leveår spart grunnet screeningprogrammet. Også her er det stor usikkerhet, men estimater fra Nederland tilsier at screeningprogrammet der i sum gir 0,75 år ekstra leveår per ekstra år med brystkreftdiagnose (22). Dette forholdet er trolig noe dårligere ved høyere alder, mens man ved screening før overgangsalderen sliter

med tette brystvev som er mindre velegnet for mammografiundersøkelser. På denne bakgrunn har man i Norge valgt å screene kvinner mellom 50 og 69 år, for å optimalisere de positive effektene av programmet.

I tillegg til direkte negative effekter for den enkelte kvinne, er det viktig at ressursbruken ved screening vurderes, både med hensyn til kostnader, bruk av helsepersonell og den enkelte kvinnes tid. Studier fra Finland tyder på at hver screening tilfører 2,2 ekstra dager forventet levetid (23). Dette er en moderat gevinst som må sees i forhold til andre kostnader og kvinnens tidsbruk i et til dels spredtbygd land med lange reiseveier, men det er også viktig å merke seg at den ekstra levetiden kommer relativt tidlig, ettersom brystkreft er den vanligste årsaken til tapte leveår for norske kvinner under 65 år (3). På den andre side ser vi at kostnader per sparte leveår ved mammografiscreening trolig er relativt lavt sammenlignet med mange andre helsetiltak, og omregnet til 2006 kroner er det beregnet at hvert sparte leveår koster 51 000–113 000 kr (24; 25).

Referanser

- Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328(7445):921-924.
- Moller B, Hofvind S, Weedon-Fekjaer H. Unjustified conclusion on overdiagnosis. <http://www.bmj.com> . 17-3-2004. Ref Type: Electronic Citation
- Thoresen SØ. Prøveprosjekt med mammografiscreening i fire fylker; organisering og gjennomføring. *Norsk Epidemiologi* 1997; 7(2):179-182.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
- Hankinson S, Husebye E. Breast Cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, 2002: 3001-339.
- Oncolex.no – Bryst – Årsaker. <http://www.oncolex.no/Bryst/Bakgrunn/Arsaker.aspx> . 3-9-2008. Ref Type: Electronic Citation
- Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 1(8433):829-832.
- World Health Organization. *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Handbook 7: Breast Cancer Screening*. IARC Press, 2001.
- Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD001877.
- Press release; Mammography screening can reduce deaths from breast cancer. www.iarc.fr . 2002. http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/archives/pr139a.html. Ref Type: Electronic Citation
- NCI Statement on Mammography Screening. National Cancer Institute webpage . 31-1-2002. <http://www.cancer.gov/newscenter/mammstatement31jan02>. Ref Type: Electronic Citation
- Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112 (1): 130-134.
- Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005; 330 (7485): 220.
- Hofvind S, Vacek PM, Skelly J, Weaver DL, Geller BM. Comparing screening mammography for early breast cancer detection in Vermont and Norway. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (15): 1082-1091.
- Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004; 101 (7): 1501-1507.
- Gram IT, Lund E, Slenker SE. Quality of life following a false positive mammogram. *Br J Cancer* 1990; 62 (6): 1018-1022.
- Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007; 8 (12): 1129-1138.
- Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; 332 (7543): 689-692.
- Paci E, Duffy SW. Modelling the analysis of breast cancer screening programmes: sensitivity, lead time and predictive value in the Florence District Programme (1975-1986). *Int J Epidemiol* 1991; 20 (4): 852-858.
- Weedon-Fekjaer H, Vatten LJ, Aalen OO, Lindqvist B, Tretli S. Estimating mean sojourn time and screening test sensitivity in breast cancer mammography screening; new results. *J Med Screen* 2005; 12 (4): 172-178.
- Weedon-Fekjaer H, Sorum R, Brenn MK. Hormone Therapy Use May Explain Recent Results Regarding Tumor Regression. *Arch Intern Med* 2009; 169 (10): 996-997.
- Boer R, de Koning HJ, van der Maas PJ. A longer breast carcinoma screening interval for women age older than 65 years? *Cancer* 1999; 86 (8): 1506-1510.
- Hakama M, Pukkala E, Soderman B, Day N. Implementation of screening as a public health policy: issues in design and evaluation. *J Med Screen* 1999; 6 (4): 209-216.
- Wang H, Kåresen R, Hervik A, Thoresen SØ. Mammography screening in Norway; results from the first screening round in four counties and cost-effectiveness of a modeled nationwide screening. *Cancer Causes Control* 2001; 1(12): 39-45.
- Norum J. Breast cancer screening by mammography in Norway. Is it cost-effective? *Ann Oncol* 1999; 10 (2): 197-203.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: harald.weedon-fekjaer@krefregisteret.no