

Overdiagnostisering ved mammografiscreening

Sammendrag

Bakgrunn. Erfaringer fra mammografi-screening i Norge og Sverige indikerer at mammografiscreening medfører påvisning av svulster som ikke ville ha gitt symptomer, dvs. en overdiagnostisering.

Materiale og metode. I det norske screeningprogrammet for aldersgruppen 50–69 år har man registrert brystkreftinsidens hos de inviterte, fremmøteprosent, insidens av intervallkreft hos de fremmøtte og brystkreftinsidens hos dem som ikke møter. Vi har brukt denne informasjonen til å beregne brystkreftinsidens ved selve screeningundersøkelsen og sammenliknet tallet med forventet insidens hvis det ikke forekommer overdiagnostisering.

Resultater. Insidens av invasiv brystkreft ved andre og tredje screeningundersøkelse var 2,4 ganger høyere enn forventet. Dette indikerer at bare 42 % av de invasive svulster som oppdages ved screening, ville blitt symptomgivende i fravær av screening. Medregnet dukalt carcinoma in situ ville bare 34 % av kreftlesjonene som oppdages ved mammografi, utvikles til symptomgivende sykdom i pasientens levetid.

Fortolkning. To tredeler av kreftdiagnosene i mammografiscreeningen er overdiagnoser.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Artikkelen er delvis basert på en artikkel publisert i *BMJ* (1)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2226, 2227

Per-Henrik Zahl

per-henrik.zahl@fhi.no
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404
0403 Nydalen

Jan Mæhlen

Patologisk-anatomisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Overdiagnostisering ved kreftscreening kan defineres som påvisning av svulster som ellers aldri ville blitt oppdaget i pasientens levetid. Da mammografiscreening ble innført i Norge og Sverige, økte brystkreftinsidens i de inviterte aldersgruppene med rundt 50 % uten at det kom noen vesentlig reduksjon i brystkreftinsidens når kvinnene ikke lenger inviteres til screening (1). Dette indikerer at hver tredje brystkreftdiagnose i de inviterte aldersgruppene representerer mammografiindusert overdiagnostisering (1).

I denne artikkelen illustrerer vi at problemet med mammografiindusert overdiagnostisering blir enda mer alvorlig når man tar hensyn til at insidenstillene i tillegg til å inkludere svulster som oppdages ved screening, også inkluderer svulster som påvises mellom screeningundersøkelsene (intervallkreft) og svulster som påvises hos kvinner som ikke møter til screening.

Materiale og metode

I Norge startet mammografiscreeningen som et prøveprosjekt i Akershus, Oslo, Rogaland og Hordaland (40 % av landets befolkning). I disse fire fylkene er kvinner i alderen 50–69 år blitt invitert til screeningundersøkelse hvert annet år fra og med 1996–97 (160 000 i første runde). I figur 1 vises brystkreftinsidens før start med screening (1991–95), utenom screeningprogrammet i 1996–99 (de som ikke møtte til mammografiscreening pluss tilfeller oppdaget før første runde med screening) og for dem som møtte til mammografiscreening i andre runde (1998–99) og tredje runde (2000–01) (1, 2). Data for 1996–2001 er hentet fra evalueringen av prøveprosjektet (3) og fra Kreftregisteret.

Overdiagnostisering kan beregnes som insidensøkning i andre og tredje screeningrunde fordi reduksjonen i kreftforekomst over 69 år etter to runder med screening er liten og ikke signifikant. En beskrivelse av beregningen finnes i nettsversjonen av denne artikkelen (e-ramme 1) (1, 3–6).

Resultater

Gjennomsnittlig insidens av brystkreft (fig 1) i de fire fylkene i perioden 1991–95 var 200 per 100 000 (95 % KI 190–210). Fremmøte i første screeningrunde var 127 000. Brystkreftinsidens (uten dukalt carcinoma in situ) i første screeningrunde var 364 per 100 000 (1). I andre og tredje screeningrunde var brystkreftinsidens henholdsvis 308 per 100 000 og 304 per 100 000. Hvis dukalt carcinoma in situ inkluderes, var brystkreftinsidens 358 per 100 000 i andre screeningrunde og 355 per 100 000 i tredje screeningrunde.

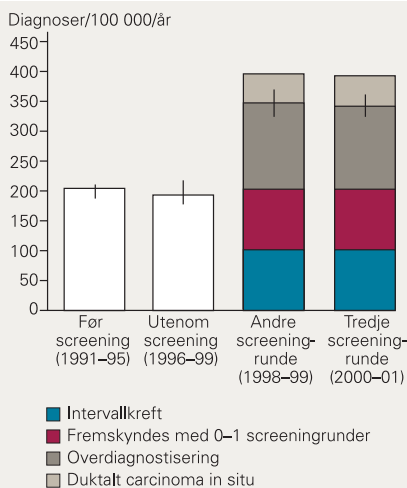
Kreftregisteret registrerte 2 086 brystkrefttilfeller i aldersgruppen 50–69 år i de fire fylkene de to første screeningrundene (1996–99). Av evalueringen av prøveprosjektet (3) fremgår det at det var 1 613 brystkrefttilfeller hos dem som møtte til mammografiscreening i perioden 1996–99 (i tallet 1 613 inngikk 115 predikerte tilfeller med intervallkreft etter andre screeningrunde). Differansen mellom 2 086 og 1 613, 473, utgjør sammen av krefttilfeller som ble diagnostisert hos kvinner før de rakk å møte til første screeningrunde, og krefttilfeller som ble diagnostisert hos kvinner som lot være å møte til screening i perioden 1996–99. Hvis vi antar at de 127 000 kvinnene som møtte til første screening, i gjennomsnitt ble undersøkt ved årsskiftet 1996–97, gir det 127 000 eksponeringsår for de ble inkludert i screeningprogrammet. Antall eksponeringsår for de kvinnene som lot være å møte til screening i perioden 1996–99, er regnet ut til 120 000. Totalt antall eksponeringsår utenfor screeningprogrammet er dermed 127 000 + 120 000 = 247 000. Dette gir en insidens utenfor screeningprogrammet på 473 per 247 000, dvs. 191 per 100 000 (95 % KI 175–207). Dette tallet er nesten identisk med brystkreftinsidensen i hele populasjonen i perioden 1991–95 (200 per 100 000).

Hos dem som møtte til screening, var

Hovedbudskap

- To tredeler av brystkrefttilfellene diagnostisert ved mammografiscreeningen representerer svulster som ubehandlet ikke ville ha gitt symptomer
- Innføring av mammografiscreening kan forklare all økning av forekomsten av brystkreft etter 1991

Figur 1



Brystkreftinsidens i aldersgruppen 50–69 år i prøvefylkene. Søylen til venstre viser henholdsvis insidens før screeningprogrammet startet og for prøveperioden 1996–99 hos uscreenede kvinner. Søylen til høyre viser insidens hos de fremtømte ved andre og tredje screening. Disse søylene er delt opp for å illustrere de ulike kategoriene omtalt i artikkelteksten. Raten av intervallkreft er konstant over tid (2) og vi kan derfor anta at raten av intervallkreft i fjerde søyle er som i tredje søyle. Vertikal strek i hver søyle viser 95 % konfidensintervall. Begrunnelse for å betrakte all insidens over 200 per 100 000 som overdiagnostisering, er at det ikke var en statistisk signifikant reduksjon av insidens i aldersgruppen 70–74 år for 2000–01 til tross for at de fleste i denne aldersgruppen hadde vært invitert til screening to ganger (1)

brystkreftinsidensen 344 per 100 000 i andre runde (1998–99) og rundt 340 per 100 000 i tredje runde (2000–01). For å beregne nivået av overdiagnostisering subtraherer vi forventet insidens som er 200 per 100 000. Halvparten av den forventede innsidens utgjøres av intervallkreft (100 per 100 000). Den andre halvparten inngår i insidensen av invasiv kreft påvist ved screening (244 per 100 000 i andre og 240 per 100 000 i tredje runde). Det betyr at nivået av overdiagnostisering i andre og tredje screeningrunde er 58 %, eller at bare 42 % av alle invasive svulster oppdaget ved screening ville blitt oppdaget uten screening (likning 2 i e-ramme 1). Inkludert duktalt carcinoma in situ (insidens 50 per 100 000) er 66 % av all kreft som oppdages ved screening overdiagnostisert. For kvinner som velger å møte til screening, øker insidensen fra 200 per 100 000 til 394 per 100 000; de fordobler altså sin risiko for å få brystkreftdiagnose.

Diskusjon

Overdiagnostisering i brystkreftscreening er et problem (1, 7) som er blitt bagatellisert eller bortforklart (8, 9). Det vakte likevel oppsikt da redaktørene i brystkreftgruppen i

Cochrane-samarbeidet krevde at Olsen & Gøtzsche fjernet omtalen av overdiagnostisering og overbehandling fra metaanalysen av de randomiserte mammografistudiene. I en kommentarartikkel kritiserte redaktøren i *The Lancet* denne beslutningen (10).

Vi har vist at overdiagnostisering i Norge og Sverige i dag er et 2–3 ganger større problem enn hva Olsen & Gøtzsche fant; og overdiagnostisering av *invasiv* brystkreft er et langt større absolutt problem enn overdiagnostiseringen av duktalt carcinoma in situ (1, 11). Med landsdekkende mammografiscreening vil rundt 450 norske kvinner hvert år bli behandlet for invasiv brystkreft på grunn av overdiagnostisering. I tillegg vil 220 kvinner få diagnosen duktalt carcinoma in situ.

For screening for kreft i prostata ser det ut til at man oppdager mange lesjoner som ikke vil gi symptomer i pasientens levetid til tross for at de er maligne etter histopatologiske kriterier (12). Våre funn tyder på at mammografi avdekker et liknende reservoar av ufarlige lesjoner i brystkjertlene (1). At nivået av overdiagnostiseringen er på samme nivå i andre og tredje screeningrunde synes å indikere at slike lesjoner stadig oppstår på nytt.

Gjennomsnittlig fremskyndingstid for diagnose er tidligere blitt beregnet til 2–4 år (13). Vi fant at to tredeler av kreftsvulstene som oppdages ved i mammografiscreening, aldri ville gi symptomer, og for de øvrige svulstene fant vi at gjennomsnittlig fremskyndingstid var omkring 1,2 år (e-ramme 1).

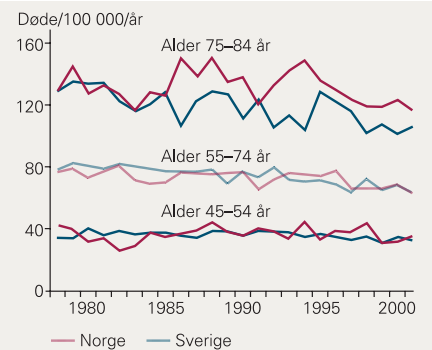
Det høye nivået av overdiagnostisering i brystkreftscreeningen må balanseres mot en eventuell dødelighetsreduksjon. I Sverige har mer enn 90 % av alle kvinner i alderen 50–69 år vært tilbudt mammografiscreening fra 1992. Siden brystkreftdødeligheten i de randomiserte mammografistudiene falt etter fire år (14), burde man i Sverige ha observert redusert brystkreftdødelighet i slutten av 1990-årene. I Norge startet screeningen i 1996–97, og man kan ennå ikke forvente å se noen effekt. Til tross for denne forskjellen mellom Sverige og Norge er de aldersjusterte dødelighetsratene av brystkreft i aldersgruppen 55–74 år tilnærmet like. Fra 1990 frem til år 2001 har de aldersjusterte dødelighetsratene sunket med ca. 1 % i året i begge land (fig 2).

Det høye nivået av overdiagnostisering i brystkreftscreeningen har flere andre viktige implikasjoner. For det første betyr det at i screeningprogrammet vil de fleste svulster som diagnostiseres i stadium I representere overdiagnostisering, og dermed vil det komme en falsk bedring av prognosen for stadium I-lesjoner. For det andre betyr det at en økning i brystkreftinsidens i alle aldersgrupper kan skyldes (opportunistisk) mammografiscreening. For det tredje betyr det at screeningrelatert overdiagnostisering er en viktig forstyrrende faktor i studier av brystkreftrisiko.

Konklusjon

Vi har lagt frem holdepunkter for at nivået av mammografirelatert overdiagnostisering av

Figur 2



Aldersstandardiserte dødelighetsrater av brystkreft i Norge og Sverige for aldersgruppene 45–54 år, 55–74 år og 75–84 år. Sverige startet med mammografiscreening i 1986, og dødelighet av brystkreft var forventet å begynne å falle fra tidlig i 1990-årene for aldersgruppen 55–74 år

brystkreft er langt høyere enn tidligere antatt. Det høye nivået av overdiagnostisering sammenholdt med liten eller ingen dødelighetsreduksjon, bør føre til en åpen og fordomsfri diskusjon om mammografiscreening.

e-ramme 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Zahl PH, Strand BH, Mæhlen J. Breast cancer incidence in Norway and Sweden during introduction of nation-wide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921–4.
- Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PMM et al. Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *Br J Cancer* 1999; 81: 912–7.
- Ertzaas AKO, Hofvind SSH, Thoresen SØ. Mammografiprogrammet i Norge. Evaluering av prøveprosjektet 1996–2000. Oslo: Krefregisteret, 2000.
- Ederer F, Axtell LM, Cutler S. The relative survival rate: a statistical methodology. National Cancer Institute Monograph 1961; 6: 101–21.
- Woodman CBJ, Threlfall AG, Boggis CRM et al. Is the three year breast screening interval too long? Occurrence of interval cancers in NHS breast screening programme's north western region. *BMJ* 1995; 310: 224–6.
- Wang H, Bjurstaam N, Bjørndal H et al. Interval cancers in the Norwegian breast cancer screening program. *Int J Cancer* 2001; 94: 594–8.
- Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 1340–2.
- Wang H, Hofvind S, Tretli S et al. Reduserer organisert mammografiscreening dødelighet av brystkreft? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 551.
- Boer R, Mamerdam P, de Koning H et al. Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet* 1994; 343: 979.
- Horton R. Screening mammography – an overview revisited. *Lancet* 2001; 358: 1284–5.
- Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 1672–80.
- Etzioni R, Penson DF, Legler JM et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 981–90.
- van Oortmarssen GJ, Habbema JDF, van der Maas PJ et al. A model for breast cancer screening. *Cancer* 1990; 66: 1601–12.
- Tabár L, Fagerberg CJG, Gad A et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985; 1: 829–32.