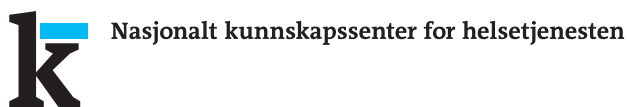


Mammografiscreening av kvinner 40-49 år

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9 –2007

Kunnskapsoppsummering



Bakgrunn: I Norge får kvinner mellom 50 og 69 år tilbud om mammografiundersøkelse hvert annet år. Det er nå tatt til orde for at kvinner i 40-årene også skal tilbys organisert screening. **Problemstilling:** Hva sier tilgjengelig vitenskapelig litteratur om effekten av mammografiscreening for kvinner mellom 40 og 49 år, og for alle kvinner? **Metode:** Beregningsgrunnlaget er hentet fra tre systematiske oversikter som har oppsummert foreliggende effektforskning og i tillegg ett forsøk som ble publisert i slutten av 2006. **Resultater:** Kvinner i 40-årene som følger et tiårig screeningprogram har antakelig litt lavere risiko for å dø av brystkreft enn kvinner som ikke følger et slikt program. Vi har anslått den relative risikoreduksjonen for å dø, blant kvinner i 40-årene som inviteres til screening, til 16 % (feilmargin 4–27 %) etter 13 år. Det er etter vår vurdering et optimistisk estimat. De metodisk beste studiene viser lavere effekt og noe av virkningen skyldes nok også screening etter at kvinnene har fylt 50 år. Den absolute risikoreduksjonen er 0,0003 eller ca. én per tre tusen etter 13 år. På den annen side vil ca. 10 kvinner få påvist forstadier som ikke ville

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN 978- 82-8121-153-7 ISSN 1890-1298

nr 9-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) utviklet seg til kreft. De vil få en unødvendig kreftdiagnose og må gjennomgå behandling. **Diskusjon:** Hvorvidt nytten av mammografi-screening av kvinner i 40-årene er verdt skadevirkningene, er høyst diskutabelt. Beslutningstakere må også vurdere andre faktorer for å nå fram til en beslutning om eventuell utvidelse av mammografiscreeningen, blant annet kostnader og etiske overveielser.

Tittel Mammografiscreening av kvinner 40-49 år
Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig John-Arne Røttingen, *direktør*
Forfattere Arild Bjørndal, Louise Forsetlund
ISBN 978-82-8121-153-7
ISSN 1890-1298
Rapport Nr 9 – 2007
Prosjektnummer 289
Rapporttype Systematisk kunnskapsoppsummering
Antall sider 24
Oppdragsgiver Kunnskapssenteret
Sitering Bjørndal A, Forsetlund L
Mammografiscreening av kvinner 40-49 år. Rapport Nr 9-2007.
Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, april 2007

Sammendrag

BAKGRUNN

Noen alvorlige sykdommer har en snikende debut og relativt stor utbredelse i befolkningen. Dersom det finnes effektiv behandling, kan det være hensiktsmessig å organisere masseundersøkelser, eller screening, slik at eventuell sykdom kan oppdages før den gir symptomer. Behandlingen kan da forhåpentlig bli mindre intensiv, sykdomsforløpet mindre alvorlig, og risikoen for å dø av sykdommen kan bli lavere. Disse antagelsene ligger også bak screening for brystkreft. I Norge får kvinner mellom 50 og 69 år tilbud om mammografiundersøkelse hvert annet år. Det er nå tatt til orde for at kvinner i 40-årene også skal tilbys organisert screening. Formålet med denne rapporten er å oppsummere eksisterende dokumentasjon om effekten av mammografiscreening for kvinner mellom 40 og 49 år, og for alle kvinner.

METODE

Beregningsgrunnlaget er hentet fra tre systematiske oversikter som har oppsummert foreliggende effektforskning og i tillegg ett forsøk som ble publisert i slutten av 2006.

RESULTATER

Kvinner i 40-årene som følger et tiårig screeningprogram har antakelig litt lavere risiko for å dø av brystkreft enn kvinner som ikke følger et slikt program. Vi har anslått den relative risikoreduksjonen for å dø i løpet av 13 år, blant kvinner i 40-årene som inviteres til screening, til 16 % (feilmargin 4–27 %). Det er etter vår vurdering et optimistisk estimat. De metodisk beste studiene viser lavere effekt og noe av virkningen skyldes nok også screening etter at kvinnene har fylt 50 år. Den absolutte risikoreduksjonen er 0,0003 eller ca. én per tre tusen etter 13 år.

En annen måte å fremstille effekten på er at dersom 3000 40-årige kvinner ikke screenes i ti år vil 2922 kvinner likevel være i live etter 13 år. Dersom alle kvinnene inviteres til screening, vil 2923 kvinner overleve. På den annen side vil ca. 10 kvinner få påvist forstadier som ikke ville utviklet seg til kreft. De vil få en unødvendig kreftdiagnose og må gjennomgå behandling. Man vil ikke få vite hvem som ble reddet og hvem som ble unødig behandlet. I tillegg er det andre bivirkninger; blant annet vil flere hundre av kvinnene bli innkalt til tilleggsundersøkelser.

Vi kan også ta utgangspunkt i et årskull, som i de aktuelle aldersgruppene (40–45 år) i Norge består av omlag 44 000 kvinner. Hvis ett slikt kull inviteres til et tiårig screeningprogram når de er 40 år gamle, vil ca. 572 få stilt diagnosen brystkreft i løpet av perioden. Ca. 13 vil unngå å dø fordi de fulgte screeningprogrammet, mens ca. 143 vil få en unødvendig kreftdiagnose og behandling.

DISKUSJON

Hvorvidt nytten av mammografiscreening er verdt skadevirkningene, er høyst diskutabelt. Særlig gjelder det for kvinner i 40-årene. Kvinners egne meninger om hva som er viktig for dem bør derfor tillegges betydelig vekt, basert på balansert informasjon om potensiell nytte og skade. De som skal beslutte om eventuell utvidelse av mammografiscreeningen må også gjøre andre vurderinger, bl.a. knyttet til balansen mellom nytte og skade, etiske overveielser og kostnader.

Executive summary

BACKGROUND

Breast cancer is an important cause of death among women. Early detection through mass screening offers a possibility for earlier diagnosis and treatment, and, as a consequence, reduced mortality. However, screening may also harm, for instance if the procedure picks up forms of disease that would never have evolved into life threatening cancer (overdiagnosis and overtreatment).

In Norway women between the age of 50 and 69 are offered mammography examination every other year. Recently it has been argued that also women in their forties should be offered organised breast cancer screening. The aim of this report is to summarise existing evidence of the effect of mammography screening of women between the age 40 and 49 years as well as for all women in order to support policy makers. We also hope that the results are presented in such a way that makes them understandable for women considering screening, thereby stimulating shared decision making.

METHODS

Data has been gathered from three systematic reviews that have summarised existing research on the effects of inviting large groups of women to a screening program. In addition, one randomised controlled trial published in 2006 has been included.

RESULTS

Women between the age of 40 and 50 years probably have a slightly smaller risk of dying from breast cancer than women who do not follow such a program. We have estimated the relative risk reduction for dying, for women in their forties who are invited to screening, to 16% (confidence interval 4-27%) after 13 years of follow-up. According to our judgement this is an optimistic estimate. The studies of the highest methodological quality show a smaller effect and some of the effect may be due to screening after reaching 50 years of age. The absolute risk reduction is 0,0003 or approximately one per three thousand after 13 years.

There are other ways to describe the effect so that women might get a clearer picture of what these risk estimates may mean. Thankfully the background risk is low so approximately 97,40 % of women in these age groups will anyway be alive after 13 years follow-up. The chance of being alive can be increased to 97,43 % if women are invited to participate in a screening program. If 3000 women in their forties are followed for 13 years, ca. 2922 women will anyway be alive. If all of them are invited to a screening program 2923 will survive.

On the other hand, in a group of 3000, approximately ten women will have early cancer forms revealed that would not have evolved into dangerous forms of breast cancer (overdiagnosis). These women will get an unnecessary cancer diagnosis and be treated. There are also other adverse effects. For instance several hundreds of the women will have to come back for additional examinations because of false positive results.

Again, putting these figures in perspective, each birth cohort in these age groups consists of around 44 000 women. If all are invited to yearly screening when they are 40 years old, ca. 572 will be diagnosed with cancer over 13 years. Approximately 13 of them will avoid death because of breast cancer, while ca. 143 will have an unnecessary diagnosis and have to undergo treatment.

DISCUSSION

Whether or not the benefit outweighs the harm for breast cancer screening is debatable, especially for younger women. Policy makers also have to consider ethical issues and the need for resources. At the personal level, womens´ own perception of risk and individual preferences, informed by balanced information, should be part of the decision making process.

Innhold

INNHold	6
FORORD	7
INNLEDNING	8
METODE	10
Hvordan effektene framstilles	11
RESULTATER	13
Kvinner 40-49 år	13
Kvinner eldre enn 50 år	16
Alle kvinner (39-69 år)	17
DISKUSJON	18
Kunnskapsgrunnlaget	18
Hvorfor er det uenighet om nytten og verdien av screening?	18
Overdiagnostisering	20
Andre negative effekter	21
Behov for mer balansert informasjon, og at kvinner selv er med og treffer velinformerte valg	22
Ny screeningteknologi vil foreløpig ikke bety noen forskjell	22
Hvorfor anbefales screening noen steder og ikke andre steder?	23
Vår vurdering	23
REFERANSER	25
VEDLEGG	27
Vedlegg 1. Søkestrategier	27
Vedlegg 2. Forsøkene som har vært gjennomført med mammografiscreening	30
Vedlegg 3	31

Forord

Kunnskapssenteret har på eget initiativ oppsummert kunnskap om nytte og mulig skade ved regelmessig å tilby kvinner i 40-årene mammografiscreening. Det kan tjene som kunnskapsgrunnlag for beslutningstakere som skal avgjøre eventuell utvidelse av mammografiscreeningen til også å omfatte kvinner i 40-årene. Vi håper også at kvinner som overveier å la seg screene, og som ønsker å vite hva forskningen viser, kan ha nytte av rapporten.

Rapporten har vært til ekstern fagfelle vurdering hos Olav Helge Førde, Tor Haldorsen, Peter Gøtzsche og Per-Henrik Zahl. Vi fikk gode kommentarer og har tatt hensyn til mange av dem, men rapporten står selvsagt kun Kunnskapssenteret ansvarlig for.

Oslo, april 2007

Arild Bjørndal

Louise Forsetlund

Innledning

Noen alvorlige sykdommer har en snikende debut og relativt stor utbredelse i befolkningen. Dersom det finnes effektiv behandling, kan det være hensiktsmessig å organisere masseundersøkelser, eller screening, slik at eventuell sykdom kan oppdages før den gir symptomer (1,2). Behandlingen kan da forhåpentlig bli mindre intensiv, sykdomsforløpet mindre alvorlig, og risikoen for å dø av sykdommen kan bli lavere. Disse antagelsene ligger også bak screening for brystkreft. I Norge ble "Mammografiprogrammet" landsdekkende i 2004, og kvinner i Norge mellom 50 og 69 år får tilbud om mammografiundersøkelse hvert annet år.

Screening kan potensielt redde liv, men screening kan også skade. Man finner forstadier til kreft som, dersom man unnlot å behandle, ikke ville ha utviklet seg videre. Noen vil derfor påføres en unødvendig behandling. Noen funn må undersøkes videre, men nærmere undersøkelser vil avklare at det ikke er kreft. Det kan skape engstelse.

Forekomsten av brystkreft er lavere hos yngre enn hos eldre kvinner. For aldersgruppen 40-49 år dreier det seg i gjennomsnitt om 1,3 nye tilfeller per 1000 hvert år (Sildnes, Kreftregisteret, personlig meddelelse). Ett av fem nye tilfeller av brystkreft forekommer hos kvinner som ennå ikke har passert menopausen (4). Selv om det er færre kvinner som får brystkreft i 40-årene enn senere, mister de som rammes mange leveår.

Fra flere hold argumenteres det nå for at screeningprogrammene også burde omfatte kvinner i aldersgruppen 40-49 år. Generalsekretæren i Den norske kreftforening har argumentert for utvidelse av screeningen, og Brystkreftforeningen har i følge VG også tatt til orde for screening fra 45 års alder (5,6). Innsamlede penger fra Kreftforeningens Rosa sløyfe-aksjon 2006, er omtalt som øremerket for et prøveprosjekt med mammografi fra fylte 45 år (7). I Sverige har Socialstyrelsen foreslått å tilby screening til alle kvinner fra og med 40 år (8). Av 24 land med organiserte mammografiprogrammer har ett land (Japan) screening fra 30 års alder, mens fem land har screening fra 40 års alder (Australia, Island, Sverige, Portugal og Hellas) og tre land starter ved 45 års alder (Uruguay, New Zealand og delvis Spania). 15 land (blant andre England, Nederland, Finland, Danmark og Norge) tilbyr screening fra 50 års alder (9,10). I USA anbefaler retningslinjene fra US Preventive Services Task Force mammografi av kvinner fra 40 års alder (11). I 2003 hadde ca 70% av amerikanske kvinner i 40-årene fått utført mammografi i løpet av de siste to årene (12).

Formålet med denne rapporten er å oppsummere eksisterende dokumentasjon om effekten av mammografiscreening, spesielt for aldersgruppen mellom 40 og 49 år. Vi har også et pedagogisk formål, nemlig å framstille effektene på en slik måte at de som skal treffe beslutninger (både de som finansierer og organiserer tjenestene, og kvinner som selv ønsker å ta stilling til om de skal delta) kan forstå framstillingen og bruke informasjonen til å treffe mer velinformerte beslutninger. Mye av litteraturen på området er vanskelig tilgjengelig.

Metode

Vi har bygget på systematiske oversikter som oppsummerer foreliggende effektforskning. I en slik oversikt har forfatterne brukt en systematisk og tydelig framgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere all relevant, pålitelig og tilgjengelig forskning om et effektspørsmål. Når vi finner en slik oversikt, utnytter vi det arbeid som allerede er nedlagt, og benytter det aktuelle tallmaterialet som beregningsgrunnlag. Vi søker kun etter enkeltstudier publisert etter søkedatoen i den aktuelle systematiske oversikten (13). Der som nyere undersøkelser identifiseres, legger vi disse tallene til når vi lager meta-analyser (statistiske analyser av resultater fra flere undersøkelser). Søkehistorien er gjengitt i Vedlegg 1.

Vi har utnyttet gjennomgangen av kunnskapsgrunnlaget for mammografiscreening som Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) publiserte i 2002 (14). Det ble da funnet ni kunnskapsoversikter som hadde analysert effekten av å screene denne aldersgruppen. Vi har tatt utgangspunkt i de tre nyeste og mest systematiske oversiktene. Den første oversikten er fra 2002 og er gjort på oppdrag av US Preventive Services Task Force (USPSTF) (15). Den andre er laget av en ekspertgruppe og publisert av International agency for research on cancer (IARC) (9). Den tredje oversikten er laget i regi av Cochrane Collaboration og ble først publisert i 2001, men ble nylig oppdatert i Cochrane Library (16).

I tillegg bygger vi på det nylig publiserte Age-forsøket fra Storbritannia (17). Vi kjente til den studien fra før. Vi har også gjennomført systematiske litteratursøk for å identifisere mulige andre forsøk, men uten resultat (søkestrategien er gjengitt i Vedlegg 1).

Den metodiske kvalitet til flere av enkeltstudiene er omdiskutert. Vi har først og fremst basert oss på oversiktsforfatterens metodekritikk, og redegjort for deres konklusjoner om metodesvakheter. Vi har kritisk vurdert oversiktsartiklene ved hjelp av sjekklister som er tilgjengelige på Kunnskapssenterets hjemmesider.

Vi har brukt Review Manager (versjon 4.2) for å beregne effektestimater på tvers av flere studier (meta-analyser).¹ Vi har gradert dokumentasjonen i en slik meta-analyse ved hjelp av GRADE (18). Se vedlegg 3.

¹ Review manager er tilgjengelig på www.cc-ims.net/RevMan.

Et viktig punkt i vår diskusjon gjelder såkalt overdiagnostisering, som innebærer at man finner forstadier til kreft eller kreftformer som ikke ville utviklet seg videre. Det er uenighet om hvor stort problemet er. Vår vurdering på dette punkt er ikke basert på en fullstendig gjennomgang av alle studier som har fortsatt å estimere denne negative virkningen.²

HVORDAN EFFEKTENE FRAMSTILLES

En vanlig måte å framstille resultatene på i mammografiforsøkene er ved å angi *relativ risiko*, f.eks. for å dø i løpet av oppfølgingsperioden. Den beregnes ved å dividere risikoen for død blant dem som fikk tilbud om screeningprogrammet, med risikoen blant dem som ikke fikk dette tilbudet. Sett at 233 195 kvinner tilfeldig ble fordelt til screeninggruppene (samletall hentet fra USPSTF), mens det var 202 524 kvinner i kontrollgruppene. I løpet av en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 14 år døde 1068 kvinner av grunner som tilskrives brystkreft i screeninggruppene, mens det var 1188 som døde av slike årsaker blant kontrollene. Risikoen for å dø i screeninggruppene var følgelig $1068/233\ 195$ eller 0,005 eller fem per tusen. Det tilsvarende tallet for dem i kontrollgruppene var $1188/202\ 524$ eller 0,006 eller seks per tusen. Den relative risikoen for å dø av brystkreft i oppfølgingsperioden var følgelig $0,005/0,006 = 0,83$ eller 83%. Slike effekter kan oppstå av rene tilfeldigheter. En feilmargin beregnes for å ta høyde for slik tilfeldig variasjon³. Her strekker feilmarginen seg fra 0,77 til 0,91. Med en høy grad av sannsynlighet kan vi anta at effekten er å finne i dette intervallet og den beste gjetning på grunnlag av de tall man har funnet, er 0,83. *Den relative risikoreduksjonen* var 1-RR; her 0,17 eller 17 % (feilmargin 9-23 %).

Relative størrelser er en måte å vise fram effekten på som ikke tar hensyn til bakgrunnsrisikoen for sykdom, som i dette tilfellet er meget lav. Det er intuitivt forståelig at en 17 % reduksjon av en alvorlig sykdom som forekommer hyppig, er mer betydningsfullt enn en tilsvarende reduksjon av noe som forekommer svært sjeldent. Hvis man regner på risikoreduksjonen i absolutte tall, og således beregner *den absolutte risikoreduksjon*, tar man hensyn til dette. I eksempelet over var den absolutte risikoreduksjon lik 0,001 (0,006 minus 0,005) eller hvis vi regner i prosent; 0,1 %. Da blir det lettere å vise fram effekten på en måte som er relatert til andre størrelser man er vant med. At risikoen reduseres med 0,001 er det samme som at tiltaket hjelper én per tusen i oppfølgingsperioden. Vi vet også at det blant kvinner i 50- og 60-årene dør ca. 8,5 % i løpet av omlag 13 år, av mange forskjellige årsaker (tall hentet fra kontrollgruppene i de aktuelle forsøkene, se f.eks. analyse 1.09 i Cochrane-oversikten). Det betyr at for en kvinne som står foran valget om hvorvidt hun skal bli med i et screeningprogram, er sannsynligheten for at hun vil overleve i 14 år 91,5 % hvis hun ikke lar seg screene. Hvis hun blir med i et screeningprogram, øker sjansen for å overleve til 91,6 %.

² Mange av disse studiene er dessuten beheftet med metodesvakheter slik at det har begrenset verdi å oppsummere dem. Foreløpig er derfor anslagene basert på vurderinger av de antatt beste studiene.

³ Vanligvis estimeres usikkerheten som et 95 % konfidensintervall. Det fortolkes egentlig slik: Hvis vi gjør undersøkelsen om igjen mange ganger, vil resultatet i 95 % av tilfellene være innenfor det aktuelle intervallet. I noen tilfeller, som i oversikten fra USPSTF, beregnes feilmarginen i en statistisk modell, som "credible intervals".

Verken relative eller absolutte tall er "den rette måten" å angi effektene på. De gir et bilde av effekten fra forskjellig vinkel og supplerer hverandre. Man bør være oppmerksom på at ulike framstillingsmåter kan skape forskjellige inntrykk. "En reduksjon i dødelighet av brystkreft svarende til 130 kvinner per 100 000 screenet" ser mer betydningsfullt ut enn "en risikoreduksjon på 0,0013" selv om det er akkurat det samme tallet.

Resultater

Det har vært gjennomført ni forsøk i verden der kvinner er blitt tilfeldig fordelt (randomisert) til enten å få tilbud om regelmessig screening eller ikke noe slikt tilbud (Vedlegg 2). Disse forsøkene varierer etter hvilket utvalg av (og antall) kvinner de inviterte, hvordan mammografiscreeningen ble gjennomført og hvordan kontrollgruppene ble behandlet. Seks forsøk vurderte effekten av screening for kvinner mellom 40 og 74 år, to forsøk inkluderte bare kvinner i 40-årene og ett bare kvinner i 50-årene. Fire svenske forsøk og det nylig publiserte forsøket fra Storbritannia evaluerte nytten av mammografi alene, mens de andre fire (to fra Canada, ett fra USA og ett fra Skottland) vurderte nytten av mammografi og klinisk brystundersøkelse.

Det er vanlig å utelate den skotske studien i oppsummeringer av kunnskapsstatus da det var store forskjeller, blant annet i sosioøkonomisk status, mellom intervensjons- og kontrollgruppen. Det tyder på at randomiseringen (den tilfeldige fordelingen) ikke har fungert etter hensikten og at resultatene ikke gjenspeiler en rettferdig sammenligning. Slike problemer kan oppstå i såkalte klyngerandomiserte forsøk som det skotske forsøket er et eksempel på⁴. Dessverre foreligger det ikke tilsvarende data som gjør det mulig å bedømme sammenliknbarheten i et annet klyngerandomisert forsøk, nemlig studien fra Kopparberg og Östergötland. Dette er det mest omdiskuterte forsøket (16).

Bortsett fra det skotske forsøket, ble enkeltstudiene bedømt som "moderat gode" i oversikten fra USPSTF, ingen som "gode" (15). Alle forsøkene har med andre ord tydelige metodesvakheter som begrenser tilliten til resultatene. I Cochrane-oversikten er studiene delt i forsøk med adekvat randomisering (to forsøk; fra Canada og Malmö) og forsøk med suboptimal randomisering (seks forsøk). Med dette skillet ønsker forfatterne å påpeke at to av forsøkene er mer troverdige.

KVINNER 40–49 ÅR

I den amerikanske oversikten brukte man tall etter gjennomsnittlig 14 års oppfølging basert på alle forsøk unntatt det skotske (se tabell 1). Da var 323 av 98 932 kvinner døde

⁴ Da er det ikke de enkelte kvinner som blir tilfeldig fordelt til intervensjon eller kontroll, men grupper av kvinner; f.eks. alle kvinner i én kommune eller legepraksis.

(dvs. 0,3 %) i screeningsgruppen (av årsaker som tilskrives brystkreft) mot 354 av 88 159 kvinner (dvs. 0,4 %) i kontrollgruppen. I alt estimerte USPSTF relativ risiko til å være 0,85 (feilmargin 0,73–0,99).

I Cochrane-oversikten fant man, etter 13 års oppfølging, tall som var svært like de amerikanske funnene. Da var 0,3 % av kvinnene i screeningsgruppen døde (av årsaker som tilskrives brystkreft) mot 0,4 % i kontrollgruppen. Relativ risiko basert på alle forsøkene ble anslått til å være 0,84 (feilmargin 0,72–0,99). Imidlertid argumenterer forfatterne for at dette estimatet er for optimistisk, fordi det er en svakere effekt i de beste forsøkene.

IARC-rapporten hadde et med et annet utvalg primærstudier og fant en usikker effekt (en ikke signifikant relativ risiko på 0,81).

Tabell 1. Anslag for effekt av mammografiscreening på dødelighet av årsaker som tilskrives brystkreft blant kvinner yngre enn 50 år da de ble inkludert i screeningprogrammet.

Oversikt (gjennomsnittlig oppfølgingstid)	Antall dødsfall tilskrevet brystkreft i intervensjonsgruppene og antall kvinner som var med i forsøkene	Antall dødsfall tilskrevet brystkreft i kontrollgruppene og antall kvinner som var med i forsøkene	Relativ risiko (feilmargin)	Absolutt risikoreduksjon
USPSTF (14 år)	323/98 932	354/88 159	0,85 (0,73–0,99)	0,001
Cochrane-oversikten (13 år)	280/89 022	316/79 649	0,84 (0,72–0,99)	0,001
IARC-rapporten	166/58 600	173/49 100	0,81 (0,65–1,01)	0,001

Age-forsøket i Storbritannia, som nylig ble publisert (og derfor ikke er med i analysene over), inkluderte kun kvinner mellom 39 og 41 år (18). Det ble igangsatt nettopp for å bidra til avklaring av effekten av mammografiscreening for kvinner i begynnelsen av 40-årene. Vel 160 000 kvinner var med i forsøket. Kvinnene i intervensjonsgruppen ble fulgt med årlig mammografi til de var 48 år gamle. Etter gjennomsnittlig 11 års oppfølging var det en usikker (ikke-signifikant) reduksjon av brystkreftdødelighet. Relativ risiko ble estimert til 0,83 (feilmargin 0,66–1,04). I absolutte tall var reduksjonen 0,4 per 1000 kvinner (feilmargin -0,07–0,87).

Hvis vi utvider meta-analysen i Cochrane-oversikten med resultatene fra Age-studien, blir estimatet for relativ risiko 0,84 (feilmargin 0,73–0,96) etter 13 år. Den absolutte risikoreduksjonen er 0,0003. Dødeligheten av alle årsaker (totaldødelighet) blant kvinner i 40-årene (slik de fremkommer i kontrollgruppene) var 2,60 % etter 13 år.⁵ Det innebærer at 97,40 % av kvinnene uansett lever etter 13 år, og at tallet kan økes til 97,43 % dersom kvinnene inngår i et screeningprogram. En annen måte å si det på er at dersom 3000 kvinner ikke screenes i ti år vil 2922 kvinner likevel være i live etter 13 år. Dersom alle kvinnene screenes, vil 2923 kvinner overleve. Dette er det estimatet for effekt vi har beskrevet i sammendraget.

Alle forsøkene som har med kvinner i 40-årene (unntatt Age-studien) har inkludert kvinner opp til 49 års alder. Følgelig skyldes noe av effekten etter all sannsynlighet screening etter 50 års alder. Det kan derfor argumenteres for at man bare bør basere et estimat for effekt av screening blant kvinner i 40-årene, på faktiske resultater fra kvinner som var omlag 40 år da de ble innlemmet i screeningprogrammet. Dette er, etter vår vurdering, den mest korrekte, men også den "strengeste" måten å estimere effekten på. I de svenske studiene kan man identifisere resultatene fra kvinner som var 40-44 år gamle ved screeningstart (19). Legger vi disse funnene sammen med resultatene fra Age-studien, som rekrutterte kvinner fra 39 til 41 år, får vi tall som framgår av tabell 2. Det er en ikke-signifikant (usikker) relativ risikoreduksjon på 16 %, og en absolutt risikoreduksjon på 0,0002.

⁵ Tallene er hentet fra analyse 1.12 i Cochrane-oversikten.

Tabell 2. **Anslag for effekt av mammografiscreening på dødelighet av årsaker som tilskrives brystkreft blant kvinner 40-44 år da de ble inkludert i screeningprogrammet.**

Studie (gjennomsnittlig oppfølgingstid)	Antall dødsfall tilskrevet brystkreft i intervensjonsgruppene og antall kvinner som var med i forsøkene	Antall dødsfall tilskrevet brystkreft i kontrollgruppene og antall kvinner som var med i forsøkene	Relativ risiko (feilmargin)	Absolutt risikoreduksjon
Kvinner 40-44 år i de fire svenske forsøkene (14,7 år)	85/22 304	88/19 937		
Age-studien (10,7 år)	105/53 884	251/106 956		
I alt	190/76 188	339/126 893	0,84 (0,69-1,01)	0,0002

KVINNER ELDRE ENN 50 ÅR

Den amerikanske oversikten estimerte relativ risiko for denne aldersgruppen til 0,78 (feilmargin 0,70-0,87) etter 14 års observasjon. Tilsvarende tall i Cochrane-oversikten var 0,77 (feilmargin 0,69-0,86). Den absolutte risikoreduksjonen er for denne aldersgruppen estimert til 0,002. Dødeligheten av alle årsaker i kontrollgruppene var 13,1 %.⁶ Blant kvinner som er 50 år vil følgelig 86,9 % være i live etter 13 år. Sjansen kan økes til 87,1 % dersom de følger screeningprogrammet. Imidlertid argumenterer forfatterne for at dette estimatet er for optimistisk, fordi det er en svakere effekt i de beste forsøkene.

IARC-rapporten hadde igjen et annet utvalg av primærstudier (deriblant én ikke-randomisert studie). Man konkluderte med en relativ risiko på 0,75 (feilmargin 0,67-0,85). Den absolutte risikoreduksjonen ble estimert til 0,001.

⁶ Tall hentet fra analyse 1.13 i Cochrane-oversikten

ALLE KVINNER (39-69 ÅR)

For alle kvinner sett under ett estimerte USPSTF relativ risiko til å være 0,84 (feilmargin 0,77–0,91) etter gjennomsnittlig 14 års oppfølging. Tabell 3 viser hvilke tall som ble lagt til grunn. Den absolutte risikoreduksjon er 0,001 (feilmargin 0,0005–0,0014)⁷. Se tabell 3.

I Cochrane-oversikten viser tallene etter 13 års oppfølging en relativ risiko på 0,80 (0,73–0,88). Forfatterne argumenterer for at den relative risikoreduksjon trolig er noe lavere enn 20 % (anslått til 15 %), fordi de beste forsøkene viser lavere effekt. Den relative risikoreduksjonen etter 13 år i de to adekvat randomiserte forsøkene er 0,93 (0,80–1,09), mens den er 0,75 (0,67–0,83) i de suboptimalt randomiserte forsøkene.

IARC-rapporten har ikke beregnet et felles estimat for alle kvinner.

Tabell 3. Anslag for effekt av mammografiscreening blant kvinner i alderen 39–69 år.

Oversikt (gjennomsnittlig oppfølgingstid)	Antall dødsfall tilskrevet brystkreft i intervensjonsgruppene og antall kvinner som var med i forsøkene	Antall dødsfall tilskrevet brystkreft i kontrollgruppene og antall kvinner som var med i forsøkene	Relativ risiko (feilmargin)	Absolutt risikoreduksjon
USPSTF (14 år)	1068/233 195	1188/202 524	0,84 (0,77–0,91)	0,001
Cochrane-oversikten (13 år)	932/235 668	1067/202 582	0,80 (0,73–0,88)	0,001

⁷ Vår beregning

Diskusjon

Denne kunnskapsoppsummeringen er basert på tre oversikter over all pålitelig og relevant forskning om effekt av mammografiundersøkelser for å oppdage brystkreft før sykdommen gir symptomer. I tillegg har vi benyttet resultatene fra en ny studie som spesielt vurderte effekten av screening for kvinner i 40-årene.

KUNNSKAPSGRUNNLAGET

To av kunnskapsoppsummeringene fyller etter vår vurdering kravene til en systematisk oversikt (15, 16).⁸ De bygger i utgangspunktet på de samme primærstudiene, og hvordan forfatterne av oversiktene har vurdert dem kommer tydelig fram. Flere av primærstudiene har vært publisert i ulike versjoner, delvis som svar på kritikk, bl.a. av måten dødsårsaker er fastsatt på. Tallene fra de enkelte undersøkelsene varierer derfor noe i ulike publikasjoner (både antall kvinner som har deltatt og antall dødsfall av bestemte årsaker). På grunn av slike uoverensstemmelser har det vært en omfattende internasjonal debatt om metodeproblemer i flere av primærstudiene (og i oversiktene) de senere årene. Både oversikten fra USPSTF og Cochrane-oversikten har inkorporert presiseringer av grunnlagsmaterialet som er kommet i kjølvannet av denne debatten (se for eksempel referanse 19).

IARC-rapporten er en grundig gjennomgang av alle sider ved mammografiscreening, herunder spørsmålet om hva forskningen viser av effekter (9). Den er ikke like eksplisitt i sin metodediskusjon som de andre oversiktene og inkluderer i noen analyser mindre holdbare studier.

HVORFOR ER DET UENIGHET OM NYTTEN OG VERDIEN AV SCREENING?

Det er heldigvis få kvinner som dør av denne sykdommen i løpet av en lang oppfølgingsperiode. Det innebærer samtidig en stor utfordring når man forsøker å påvise moderat store effekter av bestemte tiltak. Selv med mange kvinner i intervensjons- og kont-

⁸ I henhold til vanlige metodekrav for slike publikasjoner

rollgruppene er det vanskelig å få et tydelig og troverdig bilde av hva som egentlig foregår. Det er relativt få dødsfall i hver gruppe, og det er en beskjeden forskjell i dødelighet mellom gruppene når effekten ikke er større enn det man ser ved mammografiscreening. Kort sagt blir man lett usikker på om en eventuell forskjell er en sann forskjell på grunn av tiltaket eller om det skyldes tilfeldigheter. Det virker umiddelbart imponerende at det har deltatt flere titalls tusen kvinner i hver av studiene, men når effekter av denne størrelsesorden pålitelig skal påvises, kunne man ønsket seg ennå større enkeltforsøk.

Med så få dødsfall pga. brystkreft i hver gruppe, er resultatet følsomt for metodefeil, f.eks. selektive feil i bedømmelsen av hva som var den egentlige dødsårsak eller selektivt bortfall av kvinner med bestemte kjennetegn i en av gruppene. Det er årsaken til den intense oppmerksomhet rettet mot metodeproblemene i noen av forsøkene. Metodiske svakheter kan lett forklare deler av eller hele effekten man har observert.

Det er vanskelig, ikke bare å påvise positive effekter, men også sikkert å bedømme eventuelle skadevirkninger. Overdiagnostisering, og følgelig overbehandling, er et fenomen det simpelthen er vanskelig å få øye på.

Man er i tillegg uenige om verdien av innføringsprosjekter som det norske mammografiprogrammet var et eksempel på. Et slikt program vil gi kunnskap f.eks. om at man oppdager mange flere svulster enn før, og at svulstene er mindre enn før man begynte å screene. Man vil imidlertid ikke få rede på hvor mange av disse som er overdiagnostisering og man får heller ikke et pålitelig estimat for reduksjon i dødelighet når det mangler et sammenlikningsgrunnlag. Lengre overlevelse blant de som oppdages med screening skyldes bare delvis en sann effekt av screening.⁹

Endelig er det også uenighet om hvilken verdi man skal tillegge henholdsvis positive og negative effekter. Noen er opptatt av å gjøre alt som er mulig for å redusere risikoen for dødsfall av brystkreft, og knytter derfor en stor verdi til det å redde én av to tusen. At noen må behandles unødvendig, anses kanskje som en nødvendig omkostning for at andre skal få en positiv effekt. Andre er mer opptatt av usikkerhetene i regnskapet, og andre igjen argumenterer for at så beskjedne risikoreduksjoner ikke kan oppveie mulige skadevirkninger for andre.

⁹ Lengre overlevelse blant kvinner hvis brystkreft oppdages ved screening skyldes en kombinasjon av såkalt lead time bias, length bias, overdiagnostisering og sann effekt av screening. Screeningprogrammene er jo laget for å oppdage kreft tidligere (såkalt lead time) enn om sykdommen ga symptomer, men tidligere oppdagelse vil ikke nødvendigvis utsette et eventuelt dødsfall. Denne skjevheten i "før og etter-vurderingen" av innføringen av et screeningprogram kalles lead time bias. I tillegg vil screening som teknikk oppdage forholdsvis flere saktevoksende enn hurtigvoksende svulster fordi de som vokser sakte simpelthen er til stede lenger uten å gi symptomer. Denne skjevheten (length bias) kan også lett føre til en for optimistisk vurdering av screeningprogrammet. Overdiagnostisering er beskrevet i teksten over. Uten en kontrollgruppe er det vanskelig å skille mellom reell effekt og tilsynelatende effekter skapt av slike skjevheter (35).

OVERDIAGNOSTISERING

Som en konsekvens av mammografiundersøkelsene har det vært en betydelig økning i diagnostiseringen av brystkreft. Noe av dette er en ønsket effekt (tidlig diagnose av sykdom som ville blitt oppdaget senere og med dårligere prognose), mens noe er overdiagnostisering (forandringer som oppdages ved screening som aldri ville blitt et helseproblem). Overdiagnostisering er en uønsket effekt av alle former for screening (2,9) og er en viktig årsak til at f.eks. screening ved prostatakreft og lungekreft ikke er igangsatt.

Den viktigste årsak til overdiagnostisering ved mammografiscreening er at man også oppdager forstadier til kreft eller kreft som tilbakedannes, ikke utvikler seg videre eller vokser så sakte at tilstanden ikke vil gi symptomer innenfor normal livslengde.¹⁰ Det gjelder bl.a. en del av de kvinnene som diagnostiseres med såkalt dukalt carcinoma in situ. Det har vært anslått at mellom 15–25 % av all brystkreft man oppdager, utgjøres av denne kreftformen (20). Imidlertid er det ikke mulig med sikkerhet å avgjøre videre prognose på diagnosetidspunktet. De aller fleste blir derfor diagnostisert og behandlet som om de hadde brystkreft.¹¹

Man er følgelig opptatt av hvor mange kvinner som blir utsatt for unødvendig behandling simpelthen fordi de følger et mammografiprogram. Det er ikke uten videre lett å beregne hvor mange det gjelder. I et løpende mammografiprogram (som det norske) kommer overdiagnostiseringen ikke til syne; alle tidlige oppdagede tilfeller blir rapportert som brystkreft. Man må derfor se på tallene fra forsøkene som har vært gjennomført. Ideelt sett vil man forvente at det oppdages flere krefttilfeller i screeningsgruppen enn i kontrollgruppen mens forsøket pågår. I årene etter at forsøket ble avsluttet bør forekomsten i screeningsgruppen være lavere enn i kontrollgruppen, og etter hvert bør man ha oppdaget like mange krefttilfeller i de to gruppene. Hvis man etter lang oppfølgings-tid stadig vekk har funnet flere krefttilfeller i screeningsgruppen, er diskrepansen å regne som overdiagnostisering. Det vil i sin tur føre til overbehandling. 15 år etter at Malmö-forsøket var avsluttet var eksempelvis 1320 kvinner diagnostisert med brystkreft i screeningsgruppen mot 1205 i kontrollgruppen (21). 115 ekstra tilfeller er unødig oppdaget og behandlet på grunn av screening. Dividert på det antall krefttilfeller som ble oppdaget i løpet av forsøket ved hjelp av mammografi, som var 475, kan overdiagnose-raten beregnes til 24 % (22).¹² Det tallet er svaret på spørsmålet: "Hvis jeg blir diagnostisert med kreft ved hjelp av et mammogram, hvor sannsynlig er det at det er en overdiagnostisering (unødig oppdagelse av noe som ikke ville gitt meg et helseproblem)?" Svaret er altså én av fire i dette tallmaterialet.

Cochrane-oversikten anslår overdiagnostiseringen til 30 %. Det estimatet er i tillegg basert på den canadiske studien der det (i likhet med i Malmö) ikke ble introdusert tidlig

¹⁰ Noen kvinner vil også rammes av annen sykdom og dør før de får symptomer av sin brystkreft, og noen få vil også være feilklassifisert (falske positive diagnoser).

¹¹ Kvinnene selv får i de fleste tilfeller beskjed om at et inngrep var nødvendig, og de vil selv oppleve å ha bli reddet.

¹² I publikasjonen som viser tallene 15 år etter avslutning av Malmö-forsøket (21), bruker forfatterne en annen og etter vår mening misvisende nevner, nemlig antall krefttilfeller etter 15 år i kontrollgruppen. Gøtzsche har for øvrig – med en annen framgangsmåte – beregnet overdiagnoseraten i Malmö-forsøket til 25 % (36).

screening i kontrollgruppene. Begynner man å screene kontrollgruppene straks forsøket er avsluttet, blir det vanskelig å beregne overdiagnostiseringen. Observasjonsstudier støtter opp om et høyt tall for overdiagnostisering. Studier av norske og svenske data viser en økning på 54 % og 45 % i insidensen av brystkreft blant kvinner 50–69 år gamle, uten at man finner et tilsvarende fall etter 69 års alder (23,24).

Disse tallene må plasseres i sin rette sammenheng for å gi full mening. La oss anta at 3000 kvinner screenes hvert år i ti år, at overdiagnoseraten er 25 %, at den relative risikoreduksjonen er 16 % og at den absolutte risikoreduksjonen er ca. én per 3000 (0,0003). Vi antar at 39 kvinner vil få stilt diagnosen brystkreft.¹³ Blant disse vil én kvinne unngå å dø av brystkreft fordi hun fulgte screeningprogrammet, mens ti kvinner unødig blir diagnostisert og behandlet som brystkreftpasienter.

På samme måte kan vi ta utgangspunkt i et årskull, som i de aktuelle aldersgruppene (40–45 år) i Norge består av omlag 44 000 kvinner. Hvis ett slikt kull inviteres til et tiårig screeningprogram når de er 40 år gamle, vil ca. 572 få stilt diagnosen brystkreft i løpet av perioden. Ca. 13 vil unngå å dø fordi de fulgte screeningprogrammet, mens ca. 143 vil få en unødvendig kreftdiagnose og behandling.

Endrer vi forutsetninger og antar at effekten er betydelig større (én per tusen) og overdiagnostiseringen betydelig mindre (10 %), vil tre kvinner i en gruppe på 3000 unngå å dø av brystkreft på grunn av mammografiprogrammet, mens fire kvinner vil bli diagnostisert og behandlet unødvendig.

ANDRE NEGATIVE EFFEKTER

Ingen test gir korrekt diagnose til alle som undersøkes. En kvinne som følger et screeningprogram kan derfor få et (feilaktig) første resultat som tyder på at hun bør undersøkes videre. Kreftregisteret har på grunnlag av sine data beregnet at i løpet av 20 år med mammografiundersøkelse hvert annet år, vil én av fem kvinner i alderen 50–69 år bli innkalt til en tilleggsundersøkelse (25). For de fleste av disse vil etterundersøkelsen bestå i å ta ekstra mammografibilder og ultralyd, mens én av fem av de tilbakekalte vil måtte stikkes med nål for å ta celleprøve. I tillegg til de rent praktiske ubekvemheter ved å stille til ny undersøkelse og de ekstrakostnader dette påfører samfunnet, har flere studier vist at slike tilleggsundersøkelser kan utløse frykt og engstelse hos den enkelte (9).

Ved mammografi oppdager man heller ikke alle tilfeller av brystkreft. Testens evne til å fange opp de syke (som vi gjerne kaller sensitivitet) varierer i noen grad med alder, og er lavest blant de yngste. I to store undersøkelser var det 13 % og 23 % av de kvinnene som hadde brystkreft, som ikke ble fanget opp av mammografi (26, 27). Det er trolig en viss ekstra belastning knyttet til falsk trygghet og mulig forsinkelse av diagnostidspunktet

Strålingsrisiko er spesielt relevant for yngre kvinner. Risikoen for å indusere kreft er utvilsomt liten, men kan neppe avskrives helt, særlig hvis kvinner screenes hyppig over

¹³ Vi antar at man oppdager 1,3 tilfeller av kreft og mulige forstadier til kreft per 1000 kvinner per screeningrunde.

et langt tidsrom. Pålitelige estimater for bivirkninger av stråling for kvinner i slike screeningprogrammer finnes ikke ennå.

BEHOV FOR MER BALANSERT INFORMASJON, OG AT KVINNER SELV ER MED OG TREFFER VELINFORMERTE VALG

Screening kan være et nyttig helsetiltak, men all screening har bivirkninger og kan også gjøre skade. For mammografiscreening er det ikke opplagt at nytten dominerer over mulige skadevirkninger, særlig for kvinner yngre enn 50 år. I det medisinske fagmiljø er det verden over en økende erkjennelse av at kreftscreening er et tveegget sverd, og det er intense debatter om mange former for screening.

Det er uklart hva slags informasjon befolkningen sitter igjen med. Mange fagmiljøer, myndigheter og pasientforeninger har fremhevet betydning av screening. Mulige negative effekter har i liten grad vært vektlagt (28). Det har medvirket til en betydelig entusiasme i befolkningen for kreftscreening, særlig i USA, der de aller fleste voksne tror at rutinemessig kreftscreening alltid er en god idé (29). På den annen side har mange oppfattet at det er en faglig debatt om temaet. En overdreven tro på nytten av screening kan være selvforsterkende; som når pasienter opplever stor lettelse over at et falsk positivt prøveresultat viser seg å være feil. Det er vanskelig for folk flest å forstå at screening også oppdager tidlige forandringer som aldri ville utviklet seg videre; den det gjelder får beskjed om at det var kreft og opplever seg reddet.

Det er følgelig et behov for å gi kvinner selv et mer nøytralt bilde av nytte og mulig skade ved mammografiscreening. To viktige prinsipper for slik informasjon er å gi en balansert framstilling av skade og nytte over lengre tidsrom, og at anslagene presenteres med en konstant teller som gir mening for den det gjelder, f.eks. per 100 eller 1000 personer (30). Det arbeides med modeller for å framstille informasjonen slik at kvinner selv kan være med på å treffe velinformerte valg (30, 31). I Norge ligger det vel til rette for å bidra med slik informasjon, og med forskning om hvorvidt informasjonen oppleves som nyttig av kvinner som selv ønsker å være med å treffe beslutninger om screening.

NY SCREENINGTEKNOLOGI VIL FORELØPIG IKKE BETY NOEN FORSKJELL

Det arbeides for å utvikle ny teknologi som kan forbedre screeningresultatene. Magnetisk resonans og ultralyd studeres blant kvinner med arvelig betinget høy risiko, men anbefales ikke brukt i den alminnelige befolkning (32). Metodene fører til at vesentlig flere friske kvinner må undersøkes nærmere enn når man bruker ordinære mammografiundersøkelser. Dataassistert tolkning av bildene og digitale bilder er mulige fremskritt som anbefales evaluert (33).

HVORFOR ANBEFALES SCREENING NOEN STEDER OG IKKE ANDRE STEDER?

Fagmiljøene og myndighetene i ulike land har lagt vekt på ulike forhold når man treffer beslutninger om screening. Det er selvsagt et utbredt og sterkt ønske om å gjøre det man kan for å bedre prognosen ved kreft. Et flertall eksperter på feltet har vært entydige i sin rådgivning om å innføre screening. Mulige skadevirkninger kommer senere til syne, og begynner først nå å prege debatten. Kostnadsspørsmål og ulik evne til å organisere store befolkningsprogrammer har trolig også påvirket vurderingene i mange land.

Det er viktig å innse at det ikke finnes noen medisinsk fasit som viser at man *må* eller *ikke må* innføre screening, dersom regnskapet for et screeningiltak viser at det er en liten positiv effekt, men også noen skadevirkninger. Det er først når man subjektivt vektter disse utfallene at man kommer til en konklusjon. Når det gjelder mammografiscreening, kan man slå fast at det har vært knyttet betydelig høyere verdi til de positive enn de negative effektene. I tillegg er det grunn til å tro at ikke bare folk flest, men også den jevne lege og de fleste myndighetsorganer, overvurderer nytten av screening.

VÅR VURDERING

Kvinner i 40-årene som følger et tiårig screeningprogram har antakelig litt lavere risiko for å dø av brystkreft enn kvinner som ikke følger et slikt program. Vi har anslått den relative risikoreduksjonen til 16 % (feilmargin 4–27 %) etter 13 års oppfølging. Det er etter vår vurdering et optimistisk estimat. De metodisk beste studiene viser lavere effekt og noe av virkningen skyldes nok også screening etter at kvinnene har fylt 50 år. Den absolutte risikoreduksjonen er 0,0003 eller ca. én per tre tusen etter 13 år. En annen måte å fremstille effekten på er at dersom 3000 kvinner ikke screenes i ti år vil 2922 kvinner likevel være i live etter 13 år. Dersom alle kvinnene screenes, vil 2923 kvinner overleve. På den annen side vil trolig ca. ti kvinner bli påført en unødvendig kreftdiagnose og bli behandlet (overdiagnostisering). I tillegg er det andre bivirkninger; blant annet vil flere hundre av kvinnene bli innkalt til tilleggsundersøkelser.

Effekten av mammografiscreening blant kvinner i 40-årene, er altså svært liten, når den måles i absolutte tall og sammenholdes med bakgrunnsrisikoen for sykdom. Den er også liten sammenliknet med annen forebyggende behandling, f.eks. forebygging av hjerte- og karsykdom med blodtrykksenkende eller kolesterolsenkende midler. Overdiagnostisering fremstår som den viktigste bivirkning, og innebærer et vanskelig dilemma; hvordan avveie sjansen for å redde noen mot en litt større sjanse for å påføre andre en unødvendig kreftdiagnose og behandling?

Hvorvidt nytten av mammografiscreening er verdt skadevirkningene, er etter vår og andres (se f.eks. 34) vurdering høyst diskutabelt. Særlig gjelder det for kvinner i 40-årene. Kunnskapssenterets rolle er imidlertid ikke å lage retningslinjer for klinisk praksis, men å utarbeide et kunnskapsgrunnlag slike retningslinjer kan bygges på. I tillegg til informasjon om screeningprogrammets nytte og skade må beslutningstakere også vurdere:

- Etiske utfordringer; f.eks. hvorvidt man er villig til å påføre noen skade for å gi andre en gevinst – og om man skal bruke knappe ressurser på friske i stedet for syke
- Om nytten forsvaret ressursbruken (herunder behov for personell).

Referanser

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO, 1968.
2. Holland WW, Stewart S. Screening in health care. London: The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1990.
3. Kreftregisteret: <http://www.kreftregisteret.no>
4. Breast Cancer Campaign
http://www.breastcancercampaign.org/breastcancer/breast_cancer_facts/ (21.12.06)
5. Kreftsjeffens kamp mot kreften. Dagbladet 06.08.2005.
6. Ta tallene på alvor. VG 25.07.05.
7. Nilsen H. Rosa sløyfe-aksjonen er i gang. Kvinneguiden:
http://www.kvinneguiden.no/magasinet/helse/rosa_sløyfe-aksjonen_er_i_gang-/32254 (21.12.06)
8. Sosialstyrelsen
http://www.sosialstyrelsen.se/Amnesord/halso_sjuk/riktlinjer/cancer+sida+3.htm
(20.12.06)
9. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening. Geneva: International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation, IARC Press: 2002. ISBN 92 832 3007 8.
10. Baker S, Wall M, Bloomfield A. Breast cancer screening for women aged 40-49 years – what does the evidence mean for New Zealand? NZMJ 2005;118.
<http://www.nzma.org.nz/journal/118-1221/1628> (21.12.06)
11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: Recommendations and Rationale. February 2002. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/brcanrr.htm>
(21.12.06)
12. US National Cancer Institute:
(<http://www.cancer.gov/cancertopics/screening/breast>) (21.12.06)
13. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten. Oslo: Kunnskapssenteret, 2006.
<http://www.kunnskapssenteret.no/filer/K-Handbok-2006.pdf> (15.6.06)
14. Mørland B, Lund Håheim L, Linnestad K. Screening for brystkreft. SMM-rapport nr 4; 2002. <http://www.kunnskapssenteret.no/filer/Rapport4-02.pdf> (13.03.06).
15. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137 (5-Part I): 347-360.
16. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub2.
17. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 368: 2053-60.

18. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
19. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909-19.
20. Sakorafas GH, Farley DR. Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Oncol* 2003; 12: 221-40.
21. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Rarne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; 332:691-92.
22. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Ramifications of screening for breast cancer: 1 in 4 cancers detected by mammography are pseudocancers. *BMJ* 2006; 332: 727.
23. Jonsson H, Johansson R, Lenner P. Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int J Cancer* 2005; 117: 842-7.
24. Zahl PH, Strand BH, Mæhlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921-24, doi:10.1136/bmj.38044.666157.63.
25. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101:1501-7.
26. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al.: Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 209 (2): 511-8, 1998.
27. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al.: Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA* 276 (1): 39-43, 1996.
28. Jørgensen KJ. Content of invitations for publicly funded screening mammography. *BMJ* 2006; 332: 538-41.
29. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA* 2004; 291: 71-8.
30. Barratt A, Trevena L, Davey HM, McCaffery K. Use of decision aids to support informed choices about screening. *BMJ* 2004; 329: 507-10.
31. Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. *BMJ* 2005; 330: 936.
32. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1245-56.
33. Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer* 2004; 90: 2118-22.
34. Medical Advisory Secretariat. Screening mammography for women aged 40 to 49 years at average risk for breast cancer. Health Technology Policy Assessment. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care for the Ontario Health Technology Advisory Committee, 2007.
35. Kramer BS., Gohagan JK, Prorok PC (eds.). Cancer screening: theory and practice. New York: Marcel Dekker, 1999.
36. Gøtzsche PC. Ramifications of screening for breast cancer: Overdiagnosis in the Malmö trial was considerably underestimated. *BMJ* 2006; 332: 727doi:10.1136/bmj.332.7543.727-a.

Vedlegg

VEDLEGG 1. SØKESTRATEGIER

ID Search Cochrane

- #1 MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees in MeSH products
- #2 MeSH descriptor Mammography explode all trees in MeSH products
- #3 "breast cancer" in All Fields in all products
- #4 "breast cancers" in All Fields in all products
- #5 mammograph* in All Fields in all products
- #6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
- #7 MeSH descriptor Mass Screening explode all trees in MeSH products
- #8 screen\$ in All Fields in all products
- #9 (#7 OR #8)
- #10 (#6 AND #9)

#	Search History Medline
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or phyllodes tumor/
2	breast cancer.mp.
3	exp Mammography/
4	mammograph\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Mass Screening/

7	screen\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
8	6 or 7
9	5 and 8
10	randomized controlled trial.pt.
11	Randomized Controlled Trials/
12	Random Allocation/
13	Double-Blind Method/
14	Single-Blind Method/
15	clinical trial.pt.
16	exp clinical trials/ or intervention studies/ or (intervention\$ adj (stud\$4 or trial\$1)).tw.
17	(clinic\$ adj trial\$1).tw.
18	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
19	PLACEBOS/
20	placebo\$.tw.
21	randomly allocated.tw.
22	(allocated adj2 random).tw.
23	or/10-22
24	case report.tw.
25	letter.pt.
26	historical article.pt.
27	review of reported cases.pt.
28	review, multicase.pt. or review.sh. or review.pt.
29	animal/
30	human/
31	29 not (29 and 30)
32	or/24-28,31
33	23 not 32
34	9 and 33
35	limit 34 to yr="2002 - 2005"

#	Search History Embase
1	exp Breast Tumor/
2	exp Breast Cancer/

3	breast neoplasm\$.mp.
4	breast cancer.mp.
5	exp mammography/
6	mammograph\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8	screen\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
9	exp mass screening/
10	8 or 9
11	7 and 10
12	Clinical Trial/
13	Randomized Controlled Trial/
14	Randomization/
15	Double Blind Procedure/
16	Single Blind Procedure/
17	Crossover Procedure/
18	PLACEBO/
19	placebo\$.tw.
20	randomi?ed controlled trial\$.tw.
21	rct.tw.
22	random allocation.tw.
23	randomly allocated.tw.
24	allocated randomly.tw.
25	(allocated adj2 random).tw.
26	single blind\$.tw.
27	double blind\$.tw.
28	((treble or triple) adj blind\$.tw.
29	Prospective study/
30	or/12-29
31	Case study/
32	case report.tw.
33	Abstract report/
34	Letter/

35	Human/
36	Nonhuman/
37	ANIMAL/
38	Animal Experiment/
39	36 or 37 or 38
40	39 not (35 and 39)
41	or/31-34,40
42	30 not 41
43	limit 42 to yr="2002 - 2005"

VEDLEGG 2. FORSØKENE SOM HAR VÆRT GJENNOMFØRT MED MAMMOGRAFISCREENING

Forsøk	År	Aldersgruppe	Studiegrupper
The HIP trial 1963 (Health Insurance Plan of New York trial)	1963	40-64	Mammografi og klinisk brystundersøkelse versus ingen systematisk screening
The Malmö trial	1976-78	45-70	Mammografi versus ingen systematisk screening
The Two-county trial 1977: Kopparberg og Östergötland	1977	40-74	Mammografi versus ingen systematisk screening
The Edinburgh trial	1978	45-64	Mammografi og klinisk brystundersøkelse versus ingen systematisk screening
Canada I	1980	40-49	Mammografi og klinisk brystundersøkelse versus ingen systematisk screening
Canada II	1980	50-59	Mammografi og klinisk brystundersøkelse versus klinisk brystundersøkelse
The Stockholm trial 1981	1981	40-64	Mammografi versus ingen systematisk screening
The Göteborg trial	1982	39-59	Mammografi versus ingen systematisk screening
The Age trial	1991	39-41	Mammografi versus ingen systematisk screening

VEDLEGG 3

Author(s): Arild Bjørndal and Louise Forsetlund. **Date:** 13.03.2007

Question: Screening for breast cancer with mammography.

Patient or population: Women below 50 years of age

Settings: North-America, Europe

Systematic review: Bjørndal A, Forsetlund L. Mammografiscreening av kvinner 40-49 år. Rapport 9. Oslo: Kunnskapssenteret, 2007.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	Mammography	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Reduction in breast cancer mortality (Follow up: 13 years)										
8	Randomised controlled trials	Serious limitations (-1) ¹	No important inconsistency	Direct	None	385/142906	567/186605	RR 0.84 (0.73 to 0.96)	-	⊕⊕⊕○ Moderate
All cause mortality (Follow up: 13 years)										
7	Randomised controlled trials	Serious limitations (-1) ¹	No important inconsistency	Direct	None	2532/114744	3489/165956	RR 0.99 (0.94 to 1.04)	-	⊕⊕⊕○ Moderate