

Screening for cancer mammae – fordele og ulemper

Statistikker Anne Helene Olsen, overlæge Walter Schwartz & overlæge Ilse M.M. Vejborg

Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Epidemiologi, Odense Universitetshospital, Mammograficentret, og Rigshospitalet, Radiologisk Afdeling, Mammabillediagnostisk Afsnit

Brystkræft er, bortset fra lungekræft, den kræfttype, der dræber flest danske kvinder. Mange kendte risikofaktorer er hormonelt betingede, og dette vanskeliggør primær forebyggelse [1]. Brystkræft er derfor oplagt til sekundær forebyggelse ved screening af raske kvinder.

Screening for brystkræft ved mammografi er undersøgt i flere randomiserede forsøg, og selv om resultaterne ikke er helt samstemmende, viser et *overview*, at organiseret mammografiscreening reducerer dødeligheden af brystkræft [2]. Disse resultater har ført til indførelse af mammografiscreening i mange områder verden over, herunder i Københavns og Frederiksberg Kommuner og Fyns Amt i 1990'erne [3]. I Danmark planlægges der landsdækkende tilbud om mammografiscreening til kvinder i aldersgruppen 50-69 år med udgangen af 2007.

Det primære formål med mammografiscreening er at reducere dødeligheden af brystkræft, uden at kvinderne får væsentlige bivirkninger. For at opnå dette er en høj professionel og organisatorisk standard nødvendig. Effekten af et screeningsprogram på brystkræftdødeligheden kan først forventes at slå igennem efter længere tids screening, hvorfor det er nødvendigt at opstille procesindikatorer til løbende at monitorere screeningsprogrammet med. Det må anbefales, at nationale rekommandationer og europæiske kliniske retningslinjer for monitorering af mammografiscreeningsprogrammer følges. Screeningen tilbydes raske kvinder, og det er vigtigt at afveje såvel potentielle fordele som ulemper ved screeningen (Tabel 1).

I denne statusartikel beskrives potentielle fordele og ulemper ved mammografiscreening for brystkræft med særlig fokus på resultater for programmerne i København og på Fyn.

Lavere dødelighed af brystkræft

Screening af kvinder uden symptomer på brystkræft er baseret på en antagelse om, at tidligere diagnose fører til en bedre prognose og dermed også lavere dødelighed af sygdommen (Figur 1). Randomiserede forsøg viser en reduktion af dødeligheden af brystkræft på 25% for 50-69-årige kvinder, der bliver tilbudt screening [2]. En metaanalyse af otte kohortestudier af servicescreeningsprogrammer, dvs. programmer, der indgår som en del af de generelle sundhedsydelser, viser en reduktion i brystkræftdødeligheden på 28% for de kvinder, der bliver inviteret til screening [4]. For kvinder, der rent faktisk deltog i screeningen, lå reduktionen højere, nemlig på 43% i den samlede metaanalyse [4].

De to etablerede screeningsprogrammer i København og på Fyn har haft en meget høj detektionsrate af brystkræft på hhv. 1,2% og 1% i prævalensrunden og 0,6% og 0,5% i de første efterfølgende runder. Endvidere har andelen af små cancerte på ≤ 1 cm været høj, og andelen af patienter, hvis cancer havde spredt sig til lymfeknuderne, har ligget lavt, godt inden for det rekommanderede [3, 5].

Det var derfor ikke uventet, at et kohortestudie af de første ti år af det københavnske mammografiscreeningsprogram, som startede i 1991, i lighed med de randomiserede undersøgelser viste en reduktion i dødeligheden af brystkræft på 25% for de kvinder, der blev tilbudt screening, og 37% for de kvinder, der rent faktisk deltog i screeningen [6]. Det har desværre endnu ikke været muligt at lave analyserne for Fyn, idet der stadig mangler at blive indtastet data fra 2002 og fremefter i Dødsårsagsregisteret, således at man endnu ikke kan få de ønskede ti års opfølgning fra start af programmet. Denne lange opfølgning er nødvendig for at kunne opsamle nok dødsfald af brystkræft, som er diagnosticeret inden for screeningsperioden [4].

Det kan ikke forventes, at der vil kunne påvises en nedgang i totaldødeligheden, da patienter, der er døde af brystkræft, udgør en lille andel af det totale antal døde.

Falsk positive og falsk negative

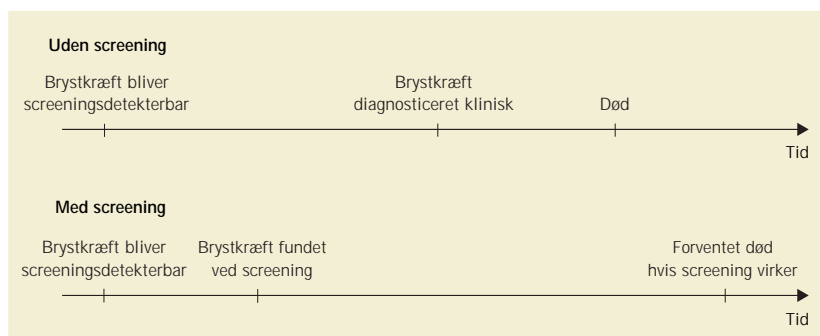
Ved screening såvel som ved andre diagnostiske metoder vil der være falsk positive og falsk negative resultater. Andelen af falsk positive og falsk negative screeningsresultater varierer fra

Tabel 1. Potentielle fordele og ulemper ved mammografiscreening.

Potentielle fordele	Potentielle ulemper
Færre kvinder dør af brystkræft	Falsk positive og falsk negative screeningsresultater
Flere får tilbudt mere skånsom behandling	Overbehandling og overdiagnostik (Stråling)
	Negative psykologiske effekter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Tidsforløb for brystkræft med og uden screening.



program til program og afhænger af programmets kvalitet og af en politisk beslutning om, hvordan man ønsker, balancen skal være mellem programmets sensitivitet og specificitet.

Et falsk positivt screeningsresultat indebærer yderligere test, evt. invasive procedurer ved yderligere udredning og behandling og angst forbundet med disse. Mammografiscreening foregår i tre trin: 1) selve screeningsundersøgelsen, 2) videre udredning af et evt. positivt screeningsresultat med klinisk undersøgelse, supplerende mammografioptagelser, ultralydskanning og evt. biopsi og 3) kirurgi efter et evt. positivt resultat af den videre udredning. I de danske programmer i København og på Fyn bliver langt de fleste falsk positive fund ved selve screeningsundersøgelsen frasorteret ved den videre udredning, således at kvinderne ikke kommer til at undergå kirurgiske indgreb.

Andelen af falsk negative er sværere at estimere. Dette skyldes, at kræfttilfælde diagnosticeret klinisk mellem to screeninger, de såkaldte intervalcancerer, omfatter både falsk negative screeningsresultater og kræfttilfælde, som er opstået eller mere præcist blevet screeningsdetekterbare efter den sidste screeningsundersøgelse. Ofte beregnes den proportionelle intervalcancerate som antal intervalcancerer blandt kvinder screenet negativt i en nærmere defineret periode efter screeningen divideret med det forventede antal brystkræfttilfælde uden screening blandt disse kvinder. For de danske programmer i København og på Fyn ligger denne rate pænt sammenlignet med de europæiske kliniske retningslinjer [3].

Overdiagnostik

Overdiagnostik er diagnostik ved screening af brystkræft, som ikke ville have ført til klinisk diagnose i den pågældende

kvindes levetid. Overdiagnostik kan omfatte langsomt udviklende tilfælde og tilfælde, hvor kvinden dør af andre årsager kort efter diagnosen. Dette forekommer også i klinisk regi.

Ved screening griber man imidlertid ind i en rask population, og overdiagnostik kræver derfor her særlig opmærksomhed.

Det er ikke muligt at vurdere på individniveau, om et tilfælde af brystkræft skyldes overdiagnostik, idet alle tilfælde bliver behandlet. Man ved derfor ikke, hvordan det pågældende tilfælde ville have udviklet sig, hvis det ikke var blevet fundet ved screening. I stedet kan man undersøge omfanget på populationsniveau ved at sammenligne incidensen af brystkræft efter indførelse af screening med den forventede incidens uden screening. Dette indebærer dog visse vanskeligheder. Det er svært at estimere den forventede incidens uden screening, da vi ikke ved præcist, hvordan andre faktorer end screening ville påvirke incidensen. Derudover vil der ved indførelse af screening i starten være en stigning i incidensen af brystkræft, som alene skyldes tidligere diagnose. Man vil nemlig ved første invitation af populationen til screening finde både de tilfælde, der også ville være fundet uden screening, og de tilfælde, der nu pga. screeningen bliver fundet tidligere. Fortsætter man med at screene, skulle dette prævalens-*peak* i incidensen stort set forsvinde, da man nu blot finder tilfældene tidligt.

Da omfanget af overdiagnostik således er svært at estimere præcist, er det et omdebatteret emne. Omfanget vil endvidere være påvirket af det enkelte programs kvalitet. I de danske programmer i København og på Fyn har man i studier fundet, at en evt. overdiagnostik af invasiv brystkræft, hvis den eksisterer, er af meget begrænset omfang [7]. Også resultaterne af internationale studier tyder på, at overdiagnostik af invasive tilfælde er begrænset [8].

Diagnostik og behandling af ductalt carcinoma in situ (DCIS), herunder evt. overdiagnostik, omtales i et separat afsnit.

Overbehandling eller mere skånsom behandling?

Overbehandling dækker behandling af overdiagnosticerede tilfælde, unødvendig, aggressiv behandling af tidligt diagnosticerede tilfælde og behandling af falsk positive tilfælde.

Faktaboks

Mammografiscreening bliver landsdækkende i Danmark i 2008

Procesindikatorer for programmerne skal monitoreres løbende

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Selv om overdiagnostik menes at være af begrænset omfang, er det vigtigt at overveje, hvordan man undgår overbehandling selv af disse få tilfælde [8]. Ved for tidligt diagnosticerede tilfælde kan der tænkes at være nedsat behov for adjuverende behandling. Endvidere kan det tænkes, at screening kan føre til større mulighed for brystbevarende operation frem for fjernelse af brystet. Yderligere forskning i omfanget af og forebyggelse af overbehandling er påkrævet. Falsk positive tilfælde er diskuteret i et tidligere afsnit.

Diagnostik og behandling af ductalt carcinoma in situ

Ved mammografiscreening kan man se tilfælde af DCIS, som ikke ville være fundet klinisk. Behandling af disse er et specialtilfælde af emnerne overdiagnostik og overbehandling diskuteret ovenfor. Omfanget af DCIS diagnosticeret ved mammografiscreening varierer fra program til program. I nogle programmer har man således set store andele af disse kræfttilfælde blandt screeningsfundne brystkræfttilfælde, mens det i de danske programmer har været en meget begrænset del af tilfældene [3]. Dette skyldes en bevidst konservativ indstilling til formodet benigne mikrokalcifikationer. Det er endnu uklart, om behandling af DCIS forebygger senere invasiv brystkræft, men resultaterne af nogle studier tyder på, at det er tilfældet [9]. Der er behov for mere forskning på området.

Stråling ved mammografiundersøgelsen

Strålingsdosen ved mammografiundersøgelsen er i dag så lille, at den ikke menes at have nogen effekt på kvinderne i screeningspopulationen.

Negative psykologiske effekter

Der kan potentielt være forskellige negative psykologiske effekter af mammografiscreening.

I et systematisk review fra 2005 af psykologiske effekter af mammografiscreening fandt man, at mammografi ikke synes at have negativ psykologisk virkning på kvinder, der får et klart negativt resultat af screeningstesten, og som efterfølgende fortsætter med rutinemæssig screening [10]. Den psykologiske effekt synes at ligge i evt. efterfølgende undersøgelser, og graden afhænger i så fald af omfanget af disse og af, hvilke undersøgelser der foretages [10]. Det er især psykologiske effekter på kort sigt, der er dokumenteret, mens virkning på lang sigt er mindre klar [10].

Sammenfatning

Mammografiscreening indebærer såvel fordele som ulemper. Der foregår intensiv forskning på området både internationalt og i Danmark. Set i lyset af, at mammografiscreening er planlagt at blive landsdækkende i Danmark i 2008, er det vigtigt løbende nøje at vurdere såvel fordele som ulemper, både omfang af disse og muligheder for at optimere balancen mellem fordele og ulemper.

Effekten af et screeningsprogram på brystkræftdødeligheden kan først forventes at slå igennem efter længere tids screening, og det er nødvendigt at opstille procesindikatorer til løbende at monitorere screeningsprogrammet med.

Korrespondance: *Anne Helene Olsen*, Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Postboks 2099, DK-1014 København K. E-mail: a.h.olsen@pubhealth.ku.dk

Antaget: 2. april 2007

Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

1. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
2. World Health Organization. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7. Breast Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2002.
3. Njor SH, Olsen AH, Bellstrom T et al. Mammography screening in the county of Fyn November 1993 – December 1999. *APMIS Suppl* 2003;(110):1-33.
4. Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 2005;16:153-62.
5. Vejborg I, Olsen AH, Jensen M et al. Early outcome of mammography screening in Copenhagen 1991-99. *J Med Screen* 2002;9:115-9.
6. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005;330:220-2.
7. Svendsen AL, Olsen AH, von Euler-Chelpin M et al. Breast cancer incidence after the introduction of mammography screening. *Cancer* 2006;106:1883-90.
8. Paci E, Duffy S. Overdiagnosis and overtreatment in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:266-70.
9. Yen M-F, Tabar L, Vidak B et al. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2003;39:1746-54.
10. Brett J, Bankhead C, Henderson B et al. The psychological impact of mammographic screening. *Psychooncology* 2005;14:917-38.