

# Överdiagnostik vid screening för bröstcancer är ett stort problem



**SOPHIA ZACKRISSON**, docent, överläkare, verksamhetsområde bild och funktion  
sophia.zackrisson@med.lu.se



**INGVAR ANDERSSON**, docent, överläkare, Bröstcentrum, Unilabs; båda Skånes universitetssjukhus, Malmö

Det finns en tro på att tidig upptäckt av cancer alltid leder till bättre prognos. Följaktligen är avsikten med cancer-screening att upptäcka sjukdomen tidigare och därigenom förbättra prognosen. Utvärderingen av tex bröstcancer-screening har därför också varit inriktad på att kvantifiera denna positiva effekt.

Under resans gång har det dock blivit alltmer klart att den positiva effekten uppnås till priset av vissa nackdelar [1-3]. Den viktigaste av dessa är sk överdiagnostik av cancer, dvs upptäckt av cancer som utan screening aldrig skulle ha kommit till kvinnans kännedom beroende på långsam tumörtillväxt och död i annan sjukdom.

Detta dilemma diskuteras i en av artiklarna i artikelserien »Too much medicine« i British Medical Journal [4].

**Det säkraste underlaget** för att bedöma överdiagnostikens omfattning är en randomiserad studie med lång uppföljning i vilken kontrollgruppen inte inbjudits till mammografi. Det finns endast tre sådana studier: den sk Malmöstudien [5] och två studier i Kanada [6]. Överdiagnostiken har också bedömts på basis av observationella studier och med hjälp av matematiska modelleringar [7].

I en randomiserad studie med lång uppföljning där kontrollgruppen inte har undersökts eliminerar man problemet med korrigering för tumörernas ledtid, dvs den tidsrymd med vilken diagnosen tidigareläggs genom screening-upptäckten. Ledtiden för brösttumörer har ofta uppskattats till 3-5 år [8], kortare hos yngre än hos äldre kvinnor.

I Malmöstudien inbjöds inte kontrollgrupperna till screening i de 15 äldsta årsklasserna. 15 år efter studiens avslutande konstaterades fortfarande 10 procent fler kvinnor med bröstcancer i den inbjudna halvan av befolkningen, alltså inklusive dem som inbjudits men inte deltagit. Om man utgår från de

ca 70 procent som deltagit var siffran ca 20 procent [9].

Dessa resultat är i linje med den senaste oberoende granskningen av de tidigare randomiserade studierna [2]. Man bedömde att 11 procent av tumörerna var överdiagnostiserade bland kvinnor som bjöds in till screening, medan siffran var ca 19 procent bland dem som verkligen deltog. I absoluta tal innebär detta att om 10 000 kvinnor inbjuds till screening mellan 50 och 70 års ålder undviker man 43 dödsfall men överdiagnostiserar 129 bröstcancerfall.

**Det finns olika** meningar om hur överdiagnostik ska mätas, vilket har lett till en betydande variation i uppskattningen av proportionen överdiagnostiserade patienter, alltifrån praktiskt taget noll till >50 procent av dem som upptäckts i samband med screening [10]. Eftersom det i dag inte finns någon möjlighet att identifiera vilka patienter som representerar överdiagnostiken, leder denna till överbehandling, med associerade biverkningar.

I en nationellt heltäckande svensk studie visades nyligen att kvinnor med bröstcancerdiagnos har en överdödlighet i flertalet dödsorsaksgrupper, dvs andra orsaker än bröstcancer [11].

**Problemet allvar** understryks av en serie rekommendationer från National Cancer Institute i USA [12, 13]. Ett förslag är att ändra terminologin och reservera termen »cancer« för sådana lesioner som med rimlig sannolikhet kan progrediera och orsaka patientens död. Exempelvis skulle in situ-cancer inte kallas cancer utan förslagsvis »indolent lesions of epithelial origin« (ofarliga cellförändringar).

**Det behövs bättre** underlag för att förstå cancerutveckling för att ta fram mer differentierad och individualiserad behandling. Ett register över förmodat lågmaligna lesioner har föreslagits för att ge ett sådant underlag. Man borde också kunna utnyttja den information som finns i serieundersökningar med mammografi beträffande tillväxthastighet och tumörmorfologi. Strängare selektionskriterier och individualiserad screening med hänsyn till metod, intervall och riskprofil är andra förslag.

En mycket aktuell fråga är i vilken utsträckning duktal cancer in situ (DCIS)

verkligen är ett förstadium till invasiv cancer. Av en färsk observationsstudie från USA med 100 000 kvinnor som behandlats för DCIS framgår att de inte hade högre dödlighet i bröstcancer än övriga amerikanska kvinnor, oavsett behandlingstyp [14]. I England och Holland pågår studier av cancer in situ grad 1 och 2, där man randomiserar mellan sedvanlig behandling (i regel kirurgi och strålbehandling) och aktiv exspektans [15, 16].

**I flera länder**, bla Storbritannien och Australien, har man tagit fram detaljerat informationsmaterial för att ge möjlighet till sk informerat val för dem som bjuds in till screening. Det är förvisso ett steg i rätt riktning att man sedan en tid även i Sverige tillhandahåller mer information. Det vore dock motiverat med ytterligare förbättring så att informationen även inkluderar relevanta och informativa försök att kvantifiera metodens risker för att tex kunna besvara frågan: »Om jag går på screening, hur stor risk är det att jag får en tumör upptäckt, som jag annars inte hade behövt känna till?«

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## ■ SAMMANFATTAT

**Överdiagnostik** av bröstcancer i samband med mammografiscreening utgör ett allvarligt problem.

**Nationell konsensus** och handlingsplan för att möta problemet bör utarbetas.

**Behandlingsprinciper** för screeningupptäckta tumörer med gynnsam prognostisk profil bör revideras.

## REFERENSER

1. Lagerlund M, Zackrisson S. Screening: ett tilltalande men problematiskt koncept. *Läkartidningen*. 2013;110:628-30.
2. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
3. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2353-8.
4. Barratt A. Overdiagnosis in mammography screening: a 45 year journey from shadowy idea to acknowledged reality. *BMJ*. 2015;350:h867.
5. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ*. 1988;297:943-8.
6. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014;348:g366.
7. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ*. 2015;350:g7773.
8. Duffy SW, Day NE, Tabár L, et al. Markov models of breast tumor progression: some age-specific results. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;(22):93-7.
9. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006;332:689-92.
10. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:42-56.
11. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, et al. Death causes in breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012;23:604-10.
12. Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA*. 2013;310:797-8.
13. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*. 2014;15:e234-42.
14. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. Epub 20 aug 2015.
15. Francis A, Fallowfield L, Rea D. The LORIS Trial: Addressing overtreatment of ductal carcinoma in situ. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27:6-8.
16. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ – The LORD study. *Eur J Cancer*. 2015;51(12):1497-510.