

Prosjektoppgave ved det Medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Fagområde: Kirurgi/[Patologi](#)

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Hvordan har mammografiscreeningen påvirket mastektomiraten i Norge?

Stud med Mari Kathrine Sand

Kull H-03

2008



bilde fra www.breastcancerfund.org

Veiledere: [professor](#) Jan Mæhlen og [seniorstatistiker](#) Per-Henrik Zahl

Deleted: (

Deleted: Professor

Deleted: Patologisk - anatomisk avdeling Ullevål Universitetssykehus

Deleted: Seniorstatistiker

Deleted: , Nasjonalt folkehelseinstitutt.)

Jeg vil takke Jan Mæhlen og Per-Henrik Zahl for verdifull veiledning og konstruktive tilbakemeldinger. Takk for at dere har introdusert meg for dette spennende og viktige fagfeltet.

Oslo 2008

Mari Kathrine Sand

Adresse veiledere:

Jan Mæhlen , Patologisk- anatomisk avdeling, Ullevål universitetssykehus

jan.mahlen@medisin.uio.no

Per -Henrik Zahl , Nasjonalt folkehelseinstitutt

Per-Henrik.Zahl@fhi.no

Formatted: Font color: Black

Abstract

Background. A biennial mammography screening program of women aged 50-69 years was started in Norway in 1996 and was fully implemented in all Norwegian counties from 2004. The aim of the program is to reduce the mortality rates of breast cancer by 30 %. A sub aim is to treat breast cancer at an early stage and thereby reduce the number of women that must be treated with breast removal (mastectomy). To test whether this goal has been fulfilled we have correlated the introduction of screening and the trends in mastectomy rates in invited and non-invited women in the 19 counties of Norway from 1995 to 2006.

Methods. Data of the incidence of the mastectomies and lumpectomies in the period from 1995 to 2006 in Norway was obtained from the Norwegian patient registry.

Results. From 1995 to 2006 the general trend has been declining mastectomy rates. In un-invited age groups the reduction is about 40% from 1995 to 2006. In the invited age group the increased breast cancer incidence and the high detection rate of ductal carcinoma in-situ is the likely cause of both relatively stable mastectomy rates from 1995 to 2006 and a quadrupling of the lumpectomy rates.

Conclusions. In the Cochrane-review on breast cancer screening Gøtzsche and Nielsen's wrote that screening mammography leads to more aggressive breast cancer treatment. Our results from Norway support this conclusion; a comparison between mastectomy trends in screened and un-screened age groups suggest that screening is associated with substantially increased mastectomy rates.

Deleted: biennial

Deleted: screenin

Deleted: g

Formatted: Font color: Black, Norwegian (Bokmål)

Formatted: Font color: Black

Formatted: English (U.S.)

Formatted: Font color: Black

Formatted: English (U.S.)

Formatted: Font color: Black

Deleted: 5

Formatted: Font color: Black

Deleted: a 50% increase in the number of women treated with mastectomy.

Formatted: Font color: Black

Sammendrag

Bakgrunn og problemstilling. Fra 2004 inviteres alle norske kvinner mellom 50 og 69 år til mammografiscreening. Screeningprogrammet startet med et prøveprosjekt i Akershus, Oslo, Rogaland og Hordaland (AORH) i 1996 og ble landsdekkende i 2004. Hensikten med programmet er å påvise sykdom på et tidlig stadium da effektiv behandling er mulig og slik redusere dødeligheten av brystkreft med 30 %. Siden brystkreft i et tidlig stadium tillater brystbevarende kirurgi kunne en annen mulig gevinst av screening være reduserte mastektomirater, men screening-relatert overdiagnostikk kan ha motsatt effekt.

Deleted: -fylkene

Formatted: Font color: Black

Materiale og metode. Fra Norsk Pasientregister har vi innhentet fylkesvise tall for antall mastektomier og brystbevarende inngrep på grunn av brystkreft og forstadier til brystkreft (DCIS) for perioden 1995-2006. I dette tallmaterialet har vi undersøkt om endringer i mastektomiratene i aldersgrupper som inviteres til screening og aldersgrupper som ikke inviteres til mammografiscreening gir støtte for at screening bidrar til mer skånsom behandling av brystkreft. Vi har sammenlignet forekomsten av mastektomier og lumpektomier i AORH- fylkene med resten av landet og vi har spesielt studert om det er tegn til at endringer mastektomiratene kom som en konsekvens av innføringen av mammografiscreening eller om et fall i mastektomiratene og en økning av lumpektomiratene kom samtidig i hele landet og i alle aldersgrupper.

Deleted: 5

Resultater.Våre funn viser at mastektomiratene på grunn av brystkreft falt med ca 40 % i aldersgruppen 40-49 år og 70-79 år fra 1995 til 2006. Fallet var mindre markert i AORH-fylkene enn i resten av Norge. I den inviterte aldersgruppen 50-69 år ble økte antallet kreftoperasjoner fra ca. 200 per 100 000 i 1995 til nær 400 per 100 000 i 2006. Det var nær firedobling av lumpektomiraten, mens mastektomiraten for invasiv cancer falt med ca 20 %. Tallene fra AORH viser at hvis vi inkluderer mastektomi pga DCIS er den totale mastektomiraten uendret fra 1995 til 2006 i aldersgruppen 50-69 år.

Deleted:

Deleted: H

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Deleted: Fallet

Deleted: var betydelig mindre i aldersgruppen 50-69 år som inviteres til screening. Når

Deleted:

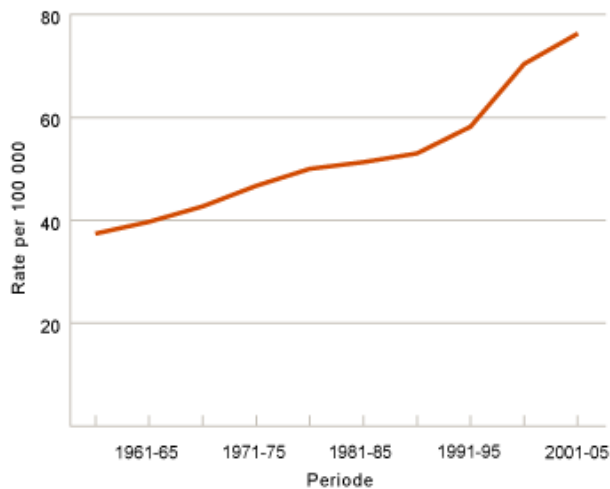
Deleted: i den inviterte aldersgruppen.

Deleted:

Konklusjon. I Cochrane-reviewet om mammografiscreening fant Gøtzsche og Nielsen at mammografiscreening er assosiert med mer aggressiv brystkreftbehandling. Våre funn gir sterk støtte til denne konklusjonen.

INNLEDNING

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos norske kvinner. I 2006 var det 2673 nye tilfeller. Forekomsten er omtrent fordoblet i løpet av de siste 50 år; den aldersjusterte insidensraten har økt fra 37,3 per 100 000 i perioden 1956-60 til 75,7 pr. 100 000 i 2005 (1). Økningen er mest markert i aldersgruppen 50-69 år. Gjennomsnittsalder ved diagnose er 59 år. Få kvinner rammes før 30-års alder, men brystkreft utgjør 40 % av all kreftsykdom hos kvinner i alderen 30-54 år (2).



Figur 1. Forekomst av brystkreft fra 1956 til 2005(2).

ETIOLOGI

Mange faktorer syntes å være viktig for utviklingen av brystkreft, men det er ikke påvist noen sikker dominerende årsaksfaktor. Man regner med at 5-10 % av brystkrefttilfellene skyldes arv, i første rekke de dominante mutasjonene i genene for BRCA1 og BRCA2 (3). Hormonelle forhold har stor betydning. Kastrasjon reduserer risikoen betydelig. Mens tidlig første graviditet, multipara, tidlig menopause og asiatisk herkomst er assosiert med lav risiko. Lav menarkealder, sen første fødsel og sen menopause er assosiert med økt risiko. Lite fysisk aktivitet, overvekt, østrogenbruk før fylte 35 år, langvarig postmenopausal østrogenterapi, alkohol, tidligere brystkreft og ioniserende stråling er også mulige risikofaktorer (3).

SYMPTOMER

Kul i brystet eller aksille er vanligste symptom. Andre symptomer inkluderer sår på huden over brystet, hud- og papilleinndragninger, hudmisfarginger, eksemliknende forandringer på eller rundt papillen, hudfortykkelse/appelsinhud av ukjent grunn, serøs eller blodtilblandet sekresjon fra papillen og mastalgi som

ikke er entydig relatert til menstruasjon (2). Noen svulster har få eller ingen lokale symptomer slik at de først oppdages etter at det har kommet symptomgivende metastaser. Ved mammografiscreening påvises svulster hos kvinner som er helt uten symptomer eller tegn til brystkreft.

Deleted: ¶

KLASSIFISERING VED KLINISK OG HISTOLOGISK UNDERSØKELSE

Klassifisering er viktig for å vurdere prognose og å velge riktig behandling.

Tumorene stadieinndeles med TNM, TNM-systemet sier noe om hvor utbredt sykdommen er på det tidspunktet den påvises. Der, "T" (tumor) sier noe om utbredelsen av den lokale tumor i og omkring brystet. "N" (node) uttrykker om det er spredning til lymfeknuter. "M" uttrykker eventuelle fjernmetastaser. TNM-klassifikasjonen skiller mellom den kliniske klassifisering (TNM) og den patologiske klassifisering (pTNM) (3).

Deleted:

Deleted:

De aller fleste brystkrefttilfeller (>95 %) er adenokarsinomer, det vil si at de utgår fra epitelet i melkegangene og melkekjertlene. De øvrige (<5 %) er sarkomer, som er utgått fra fett, støtte- og bindevev og muskulatur. Adenokarsinomene består av to hovedtyper; de duktale som utgår fra melkegangsepitelet og de lobulære som utgår fra kjertelepitelet. Disse to typene utgjør hhv 70-80 % og 10-20 % av adenokarsinomene (2). Type brystkreft har også mye å si for prognosen.

Deleted: av

Deleted: ,

Deleted: at

Patologigruppen i Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) har laget kriterier for histologisk malignitetsgradering basert på vevsdifferensiering, mitoserate mm fra I (lavmalign) til III (høymalign) (3). I tillegg karakteriseres tumorvevet med immunhistokjemiske metoder og andre spesialundersøkelser for å bestemme om svulsten uttrykker østrogen- og progesteronreseptor og vekstfaktorreseptoren HER-2.

Deleted: IV

Deleted:

Deleted:

Metastasing kan skje både lymfogent og hematogent. Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og at dette forårsaker makroskopiske og mikroskopiske metastaser i regionale lymfeknuter, primært i aksillen. Primærtumors lokalisering i brystet bestemmer hvilke lymfeknuter som først affiseres. Hematogen spredning fører til metastaser til skjelett (40–75 %), lunger/pleura (2–15 %) og lever (3–10 %), men kan også gi metastaser i andre organer, som for eksempel hud og hjerne (2).

Forstadier til brystkreft (premaligne tilstander) kjennetegnes ved at det ved histologisk undersøkelse er tegn på unormal proliferativ aktivitet enten i gangsystemet (ductalt) eller i de terminale kjertelendestykkende (lobulært), samtidig som det ennå ikke er tegn på at epitelcellene har brutt igjennom basalmembranen (3). Hvis lesjonen utgår fra kjertelendestykker kalles den lobulært carcinoma in situ (LCIS). Hvis lesjonene har utgått fra gangsystemet kalles de duktale forstadier, graderingen går fra I til III. Det er bare grad III lesjoner som kalles duktalt carcinoma in situ (DCIS). DCIS var tidligere en sjelden tilstand, og oppdages ved mammografiscreeningen fordi noen av lesjonene ledsages av røntgentette kalkutfellinger i melkegangene. LCIS oppdages så og si

Deleted: Som ved invasiv sykdom graderes

Deleted: D

Deleted: forstadiene

Deleted: G

Deleted:

Deleted: hhv

Deleted: eller lobulært carcinoma in situ (LCIS).

Deleted:

Deleted:

alltid tilfeldig i en biopsi man har tatt etter en palpabel tumor av en annen histologisk type. Begge tilstandene antas å være assosiert med økt risiko for utvikling av invasiv sykdom (i det ene eller i begge bryst).

Deleted:

PROGNOSE

Overlevelse av brystkreft er avhengig av blant annet av en klinisk vurdering av svulstens stadium som er et mål på størrelse og utbredelse inkl dattersvulster (metastaser) på diagnosetidspunktet. Dødelig sykdomsforløp skyldes oftest vekst av metastaser i vitale organer som lunger, lever og hjerne. Sannsynligheten for å finne dattersvulster øker med størrelsen på morsvulsten. Av kvinner som fikk diagnostisert kreft uten spredning (stadium 1), er det nå mer enn 94% som fortsatt lever fem år etter at de fikk diagnosen (fem års relativ overlevelse), mens bare 17% av dem som fikk diagnostisert sykdommen med spredning til vitale organer (stadium 4) vil overleve i fem år eller lenger.

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Formatted: Font color: Black

Deleted:

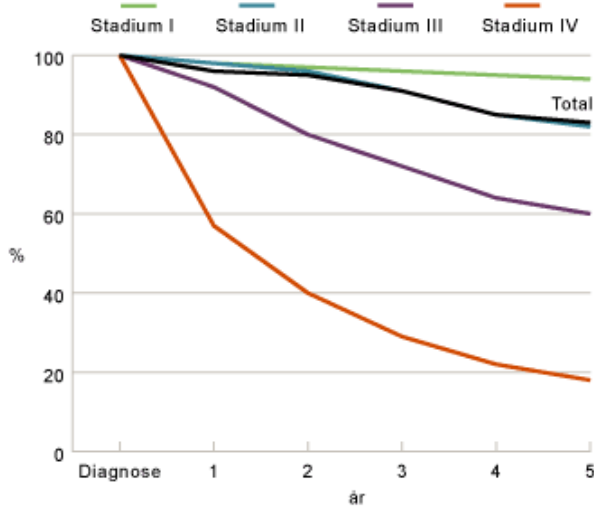
Overlevelsen etter diagnostikk og behandling av brystkreft har kontinuerlig bedret seg gjennom mange tiår (1). Diagnostikken bestemmer valg av behandling; for eksempel vil histologisk grad bestemme sannsynligheten for at det er eller vil komme metastaser og påvisning av østrogen- og progesteronreseptor og vekstfaktorreseptoren HER-2 på svulstcellene har betydning både for valg av behandling og for prognose.

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Deleted:

Deleted: og effekt



Formatted: Font color: Black

Figur 2.

1–5 års relativ overlevelse for brystkreftpasienter, etter stadium, diagnostisert i perioden 1996–2000 (2).

Formatted: Font color: Black

Stadium 1, sykdom lokalisert til brystet

Stadium 2, spredning til lymfeknuter i aksillen

Stadium 3, spredning til brystvegg eller hud

Stadium 4, spredning til andre organer

Deleted:

Deleted:

Formatted: Font color: Black

BEHANDLING

Operasjon er den viktigste behandlingen av brystkreft og i dag suppleres den som regel alltid med strålebehandling, cellegift eller antiøstrogenbehandling.

Radikal mastektomi var standard kirurgisk behandling for brystkreft frem til 1970-tallet. Inngrepet ble utviklet i 1890-årene av kirurgen William S Halstead ved Johns Hopkins Medical School i USA. Operasjonen bestod i å fjerne brystet, lymfeknutene i aksillen og musculus pectoralis major og minor. Det er aldri dokumentert at langtidsoverlevelsen blant pasientene ble påvirket (4).

Formatted: Font color: Black

Deleted: 8

Formatted: Font color: Black

Æren for å ha introdusert mer skånsom kirurgisk behandling må deles mellom italieneren Veronesi og amerikaneren Fisher. De la hver for seg opp til store randomiserte studier med lang oppfølgingstid. Kontrollgruppene ble behandlet med radikal mastektomi og testgruppene med brystbevarende behandling og påfølgende strålebehandling. Det viste seg at langtidsoverlevelsen var lik i begge grupper. Siste oppdatering med mer enn en 20 års oppfølging kom i 2006 og viste samme resultat. (5,6)

Deleted: .

Early Breast Cancer Trialist's Collaboratory Group har gjort meta-analyser som tyder på at variasjoner i lokal strålebehandling av tidlig brystkreft særlig påvirker forekomsten av lokalt residiv men også langtidsoverlevelse av brystkreft. Samtidig ble det funnet at lokal strålebehandling økte risiko for å dø av hjerteinfarkt og lungekreft, trolig pga stråleskade av disse organene (7). Dette er en viktig observasjon fordi det betyr at kvinner som utsettes for overdiagnostikk og overbehandling vil få økt dødelighet.

Deleted: .

Som vist i denne oppgaven, ble brystbevarende behandling mer vanlig i løpet av 1990-tallet. Innføringen av vaktpostlymfeknute teknikken skjedde derimot nokså raskt. Fra 1996 til 2006 ble brystbevarende kirurgi og vaktpostlymfeknuteprosedyre innført som standardbehandling ved tidlig brystkreft ved et økende antall norske sykehus (3).

Formatted: Font color: Black

Ved lokalisert brystkreft er målsetningen alltid kurativ, mens ved brystkreft med spredning finnes det i dag ikke kurativ behandling.

Behandling av lokalisert brystkreft er multimodal - flere behandlingsmåter kombineres (3). Målet er best mulig behandlingsresultat og å gi den enkelte pasient muligheter for å bevare brystet. Flere faktorer påvirker valg av behandling bla svulstens størrelse og egenskaper, eventuell lymfeknutespredning og pasientens alder.

Deleted: (3);

Behandlingsprinsippene nedenfor gjelder for invasiv brystkreft og premaligne forandringer (DCIS og LCIS), men behandlingen av DCIS og LCIS er noe mindre aggressiv med mindre bruk av stråleterapi og sjelden bruk av systemisk behandling.

Deleted:

Behandlingen av lokalisert brystkreft er avhengig av om tumor er primært

operabel eller inoperabel. Ved primært operabel sykdom, behandles kvinnen med kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling etter standardiserte nasjonale anbefalinger. Ved primært inoperabel brystkreft, lokalavansert stadium (stadium 3), er behandlingsopplegget mer individualisert.

Deleted: tilstand

Aktuelle behandlingsformer – alene eller i kombinasjon:

KIRURGI

Kirurgiske behandlingsmuligheter for invasiv cancer og DCIS grad 3 er enten ablatio (mastektomi) eller brystbevarende kirurgi (lumpektomi), kombinert med aksilleinngrep i form av direkte aksilletolett eller vaktpostlymfeknutebiopsi (sentinel node biopsi, SNB) etterfulgt av aksilletolett ved positiv vaktpostlymfeknute.

Deleted: Kirurgi ¶

Formatted: Font: Italic, Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Aksilletolett gjøres når det er påvist preoperativ spredning av aksille eller ved lokalavansert sykdom. Vaktpostlymfeknuter identifiseres ved at radioaktive isotoper og fargestoff sprøytes inn i brystvevet ved svulsten. Markørene tas opp i lymfebanene og transporteres til de drenerende lymfeknuter i aksillen eller parasternalt. Den eller de første lymfeknutene som tar opp den radioaktive markøren, ansees for å være «vaktpostlymfeknuter». Hvis det ved mikroskopisk undersøkelse av vaktpostlymfeknuten(e) ikke finnes metastaser, ansees risikoen for at det skal være spredning til de øvrige aksillære lymfeknuter for å være så liten at aksilletolett ikke er nødvendig (3). Det er gunstig fordi det reduserer risiko for lymfødemproblemer med hovenhet, smerter og nummenhet i armen og nedsatt bevegelighet i skulderen.

Indikasjonene for brystbevarende kirurgi med postoperativ strålebehandling er kreft på et tidlig stadium, det vil si svulster < 4 cm. Hvis brystbevarende kirurgi ikke er indisert, utføres mastektomi (ablatio mammae); dvs at hele hele brystkjertelen med fascien fjernes. Underliggende musklatur blir ikke fjernet slik som det ble med Halsteds radikale mastektomi. Indikasjonen for mastektomi inkluderer: stor tumor, flere tumores, preoperativ cellegiftbehandling, pasienten selv ønsker matektomi eller at strålebehandling ikke lar seg utføre.

Fra 1996 til 2006 ble brystbevarende kirurgi og vaktpostlymfeknuteprosedyre innført som standardbehandling ved tidlig brystkreft ved et økende antall norske sykehus („NBCG-blåbok”).

STRÅLEBEHANDLING

Strålebehandling gis noen ganger preoperativt for å gjøre det mulig å operere en primært inoperabel svulst. Brystbevarende inngrep, kombineres med postoperativ strålebehandling. Man anbefaler da at hele brystkjertelen strålebehandles. Strålebehandling anbefales også i de tilfeller hvor det er foretatt mastektomi ved invasiv brystkreft uten frie mikroskopiske reseksjonrender eller ved knapp

Deleted: Strålebehandling ¶

Formatted: Font: Italic, Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted: Strålebehandling gjøres vanligvis postoperativt

Deleted: etter brystbevarende inngrep. Her

Deleted: anbefales

Deleted: det

avstand fra tumor til lateralt reseksjonsrand (< 3 mm). Ved langskommen
brystkraft kan strålebehandling bli gitt med lindrende hensikt. (3)

SYSTEMISK BEHANDLING

Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av samspill mellom mange hormoner. Kreftceller utgått fra brystkjertel har i varierende grad bevart noe av følsomheten for hormoner. Dette danner grunnlaget for endokrin behandling, der tilstedeværelse av østrogen- og progesteronreseptorer i tumor indikerer sannsynlighet for respons på hormonell behandling. De viktigste medikamentgruppene til bruk i denne endokrine behandlingen er anti-østrogen (tamoxifen (TAM)) og aromataseinhibitorer/_inaktivatorer. (3) Hos pasienter hvor svulsten uttrykker vekstfaktorreseptoren HER-2, har studier vist gevinst i å benytte seg av det humaniserte monoklonale antistoffet Trastuzumab. Kjemoterapi gitt sammen med Trastuzumab, er nå under utprøving. Cytostatika behandling foregår ved å benytte flere kombinasjoner av cellegift samtidig for best effekt.

Når det foreligger metastaser har ikke behandlingen et kurativ mål (3). Det er viktig å gjøre en helhetlig vurdering av sykdomsbildet, sykdomsutbredelse, sykkelighetsgrad, og muligheter for toksisitet ved behandling, før beslutninger om behandlingsopplegget legges. Prinsippet for behandling ved metastaser er å utnytte et prinsipp/medikament av gangen, og gjøre regelmessige effektevalueringer. Ved tilbakegang eller stabilisering av sykdom, benyttes denne behandling inntil kreftsykdommen er resistent (3).

DIAGNOSTISK MAMMOGRAFI

I Norge ble mammografi tatt i bruk av overlege Kjell Liverud ved Det Norske Radiumhospital allerede i 1957. I dag gjør man mammografi ved de fleste større sykehus og røntgeninstitutter i Norge.

Hos postmenopausale kvinner med normalt og redusert vevstetthet, har mammografi en høy sensitivitet for å påvise sykdom. Hos kvinner med høy vevstetthet (f_eks premenopausale kvinner og kvinner som tar HRT), er sensitiviteten lavere.

Tumor kan overses på grunn av ukarakteristisk utseende og vekstmønster. Selv om det brukes flere projeksjoner og god kompresjon, blir ikke fremstillingen alltid optimal. Overprojeksjon av normalt vev kan gi inntrykk av patologiske fortetninger. Ultralydundersøkelse er derfor et viktig supplement til diagnostisk mammografi.

MAMMOGRAFISCREENING

Ved mammografi kan man oppdage svulster før de kan oppdages ved manuell undersøkelse, det vil si i preklinisk fase. (2). På 80-tallet kom det noen

Deleted: Strålebehandling kan også gjøres preoperativt på store tumorer hvor kjemoterapi ikke har vist tilfredsstillende reduksjon i størrelsen på tumor.

Deleted: Samt gjøres s

Deleted: S

Deleted: gjøres

Deleted: noen ganger også palliativt

Deleted: Systemisk behandling¶

Formatted: Font: Italic, Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Deleted: Følsomheten

Deleted: beholder

Deleted: vil et

Deleted: tumorvev

Deleted: beholde

Deleted: i varierende grad.

Deleted:

Deleted: ¶

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted: ¶

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Deleted: .

Formatted: Font color: Black

Deleted: at det

randomiserte studier som tydet på at masseundersøkelser med mammografi reduserte dødeligheten av brystkreft. Den viktigst av disse studiene WE- studien. Denne studien beskrev en dødelighetsreduksjon på 30 % i aldersgruppen 50-69 år dersom man gjennomførte regelmessige undersøkelser av brystene med mammografi (8). Disse resultatene førte til at mange land startet med organisert mammografiscreening. I 1995/1996 startet et norsk prøveprosjekt i fylkene Akershus, Oslo, Rogaland og Hordaland. Prosjektet var et samarbeid mellom Sosial og helsedepartementet (SHD), Kreftregisteret, Statens helseundersøkelser (SHUS), Statens strålevern og fylkeskommunene. Sosial og helsedepartementet har det overordnede ansvar, mens Kreftregisteret hadde den nasjonale prosjektledelsen (9). Kvinnene skulle innkalles hvert annet år fra de er 50 til de er 69 år. Prøveprosjektet hadde en tidsramme på fire år og skulle invitere kvinner i aldersgruppen 50-69 år. Våren 1998 førte et benkeforslag fra FRP til at Stortinget vedtok at mammografiscreeningen skulle bli landsomfattende. Vedtaket førte til at vi fra 2004 har mammografiscreening i samtlige fylker.

Målet med Mammografi programmet er å redusere dødeligheten av brystkreft ved å diagnostisere sykdommen på et tidligere stadium før kreften har spredt seg til andre vitale organer som lunger, lever og hjerne. Det ble antatt at en annen gevinst ville være en mer skånsom behandling, inkludert økt bruk av brystbevarende kirurgi og medfølgende reduserte mastektomirater. En observasjonsstudie fra Firenze har gitt støtte for dette; Paci *et al.* rapporterte at innføring av mammografiscreeningen var assosiert med reduserte mastektomirater (10). I Cochreane-reviewet rapporterte imidlertid Gøtzsche og Nielsen at sammenlignet med kontrollprogrammet var det 30% økt mastektomirater i screeningprogrammet i de randomiserte studiene. De mente at hovedårsaken til denne forskjellen var overdiagnostikk (11).

Andelen brystkreftpasienter som behandles med brystbevarende kirurgi har steget de siste årene, og denne utviklingen har skjedd i land med og land uten organisert mammografiscreening (12). Det kan dels skyldes at flere av svulstene oppdages på tidligere stadier og dels at både kvinnene selv og kirurgene er mer tilbøyelig til å velge brystbevarende kirurgi (13).

[Vi har undersøkt data fra Norsk Pasientregister fra 1995 til 2005. Mastektomirater fra tidligere enn 1995 foreligger ikke. Ved hjelp av disse dataene har vi undersøkt om trender i mastektomiratene i aldersgrupper som inviteres til screening og aldersgrupper som ikke inviteres til mammografiscreening gir støtte for at screening bidrar til mer skånsom behandling av brystkreft. Vi har sammenlignet forekomsten av mastektomier og lumpektomier i AORH- fylkene med resten av landet og vi har spesielt studert om det er tegn til at endringene i mastektomiratene kom som en konsekvens av innføringen av mammografiscreening eller om et fall i mastektomiratene og en økning av lumpektomiratene kom samtidig i hele landet og i alle aldersgrupper.](#)

Deleted: fra 1980 årene

Deleted:

Deleted: 9

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted: 10

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Deleted: ¶

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Formatted: Font: Italic, Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted: 1

Formatted: Font color: Black

Deleted: 5

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black, Norwegian (Bokmål)

Deleted: Ved hjelp av data fra Norsk Pasientregister i perioden 1995-200

Deleted: 5

Deleted: 6 har vi undersøkt om trender i mastektomiratene i aldersgrupper som inviteres til screening og aldersgrupper som ikke inviteres til mammografiscreening gir støtte for at screening bidrar til mer skånsom behandling av brystkreft. Vi har sammenlignet forekomsten av mastektomier og lumpektomier i AORH- fylkene med resten av landet og vi har spesielt studert om det er tegn til at endringene i mastektomiratene kom som en konsekvens av innføringen av mammografiscreening eller om et fall i mastektomiratene og en økning av lumpektomiratene kom samtidig i hele landet og i alle aldersgrupper. ¶

MATERIALE OG METODE

Data om forekomsten av mastektomier og lumpektomier i perioden 1995-2006 i Norge er hentet fra Norsk pasientregister i Trondheim. Dataene var gruppert etter fylke, 5-års aldersgrupper, diagnose (infiltrerende brystkreft eller duktalt carcinoma in situ) og operasjonskode. I perioden 1995-98 registrerte man operasjonskoder etter ICD9-kode systemet. ICD9- kode 174.x-ondartet svulst i bryst i kombinasjon med prosedyrekoder for bevaring og fjerning av bryst. Kodeverket for prosedyrene er klassifikasjon av operasjoner. Prosedyrekodene som er lagt til grunn for brystbesparende kirurgi er: 3810, 3814, 3840 og 3849. For fjerning av brystet er det prosedyrekodene 3820, 3821, 3822, 3825, 3826 og 3829.

Fra og med 1999 innførte man nye prosedyrekoder i ICD-10 kodesystemet. Operasjoner for brystkreftstadier; infiltrerende brystkreft og duktalt carcinoma in situ, er kodet med ICD10-kode D50X med kombinasjon av bevarende kirurgi og fjerning av bryst. Prosedyrekodene som er lagt til grunn for brystbevarende kirurgi er: HABxx. For fjerning av brystet er det prosedyrekodene HAC10, HAC15, HAC20, HAC25 OG HAC99.

RESULTATER

Figur 3 viser antallet mastektomier per 100 000 kvinner (insidensrate) i AORH (rød kurve) og resten av Norge (sort kurve) i tolvårsperioden 1995-2006. Hovedtrekket er fallende mastektomirater i alle aldersgrupper og sterk økning av lumpektomiraten i aldersgruppen 50-69 år i hele perioden og i hele landet.

For aldersgruppen 40-49 år falt mastektomiratene med ca 40% fra 1995 til 2006 (Figur 3a). Etter 1996 har mastektomiratene har ligget høyere i AORH enn i resten av Norge. Legg merke til at forskjellen var spesielt stor i 2000.

I aldersgruppen 50-69 år falt mastektomiratene for invasiv brystkreft med ca 20% fra 1995 til 2006 (Figur 3b). Legg også merke til at det var markert økte mastektomirater forbindelse med prevalensscreeningen i 1996-7. Den kombinerte mastektomiraten (invasiv brystkreft og DCIS) var den samme i 2006 som i 1995.

For aldersgruppen 70-79 år falt mastektomiratene med ca 40% fra 1995 til 2006 (Figur 3c).

Raten av brystbevarende operasjoner (brystkreft + DCIS) ble fordoblet i aldersgruppen 40-49 og firedoblet i aldersgruppen 50-69 år i løpet av tolvårsperioden. (Figur 4).

Deleted: —Page Break—

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font: Bold, Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Formatted: Font color: Black

Deleted: -

Formatted: Font color: Black

Deleted: ¶

¶ —Page Break—

Formatted: Font: Bold, Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Deleted: Fra ra 1995 til 2006

Deleted: i aldersgruppen 40-49 år

Deleted: men det er tydelig at mastektomiratene

Deleted: noe

Deleted: og at denne

Deleted:

Deleted: størst i

Deleted: . Etligede fall i mastektomiratene kom i aldersgruppen 70-79 år (Figur 3c),

Formatted: Font color: Black

Deleted: .

Deleted: Figur 3b viser et betydelig lavere fall i mastektomiratene i aldersgruppen 50-69 år. I

Deleted: var det markert økte mastektomirater.

Formatted: Font color: Black

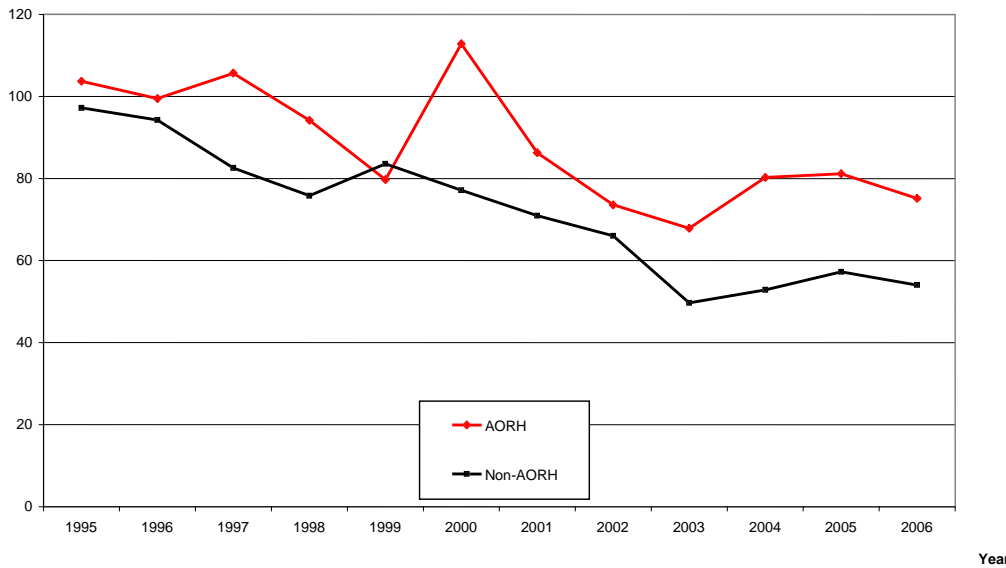
Deleted:

Formatted: Font color: Black

Deleted: Figur 4 viser at raten

Deleted:

Mastektomier/100 000 kvinner

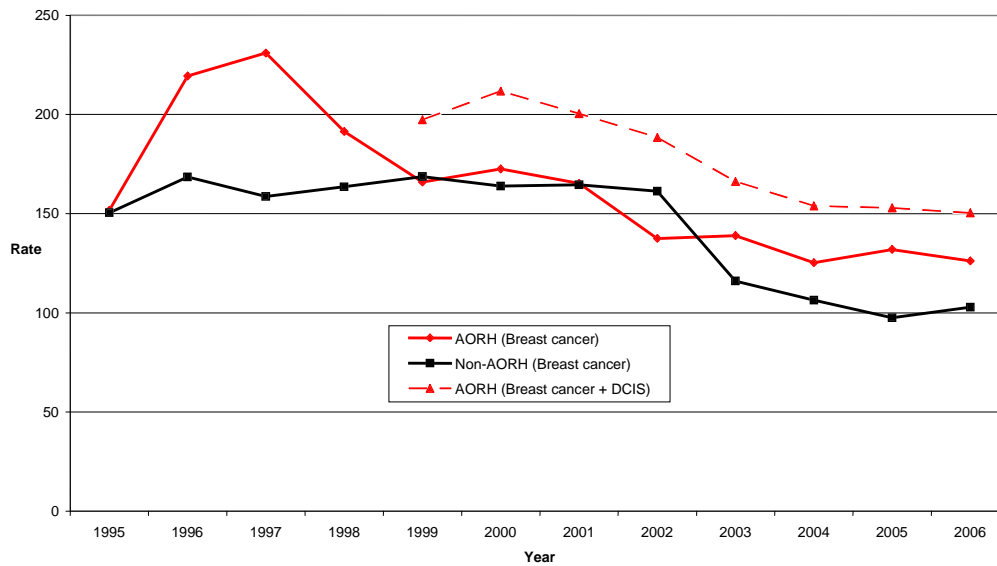


Formatted: Font color: Black

Formatted: Font: 10 pt

Figur 3a: Mastektomirater i Norge, brystkreft 40-49 år. Økningen i AORH i 2000 skyldes at det året ble aldersgruppen 45-49 invitert til screening.

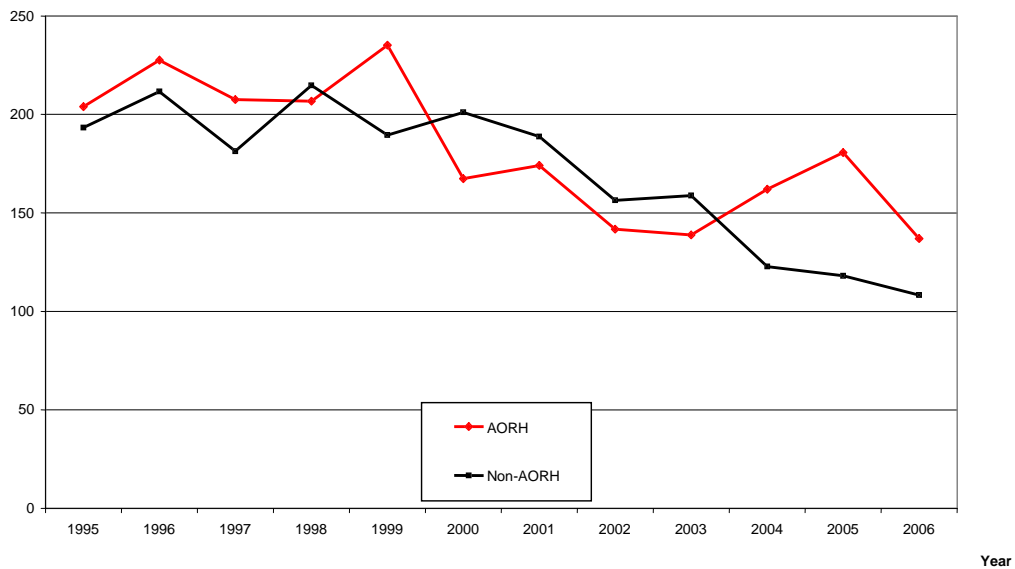
Mastektomier/100 000 kvinner



Formatted: Font color: Black

Figur 3b Mastektomirater i Norge, brystkreft 50-69 år (stiplet kurve brystkreft + DCIS). Økningen i AORH i 1996-7 skyldes prevalensscreeningen.

Mastektomier/100 000 kvinner

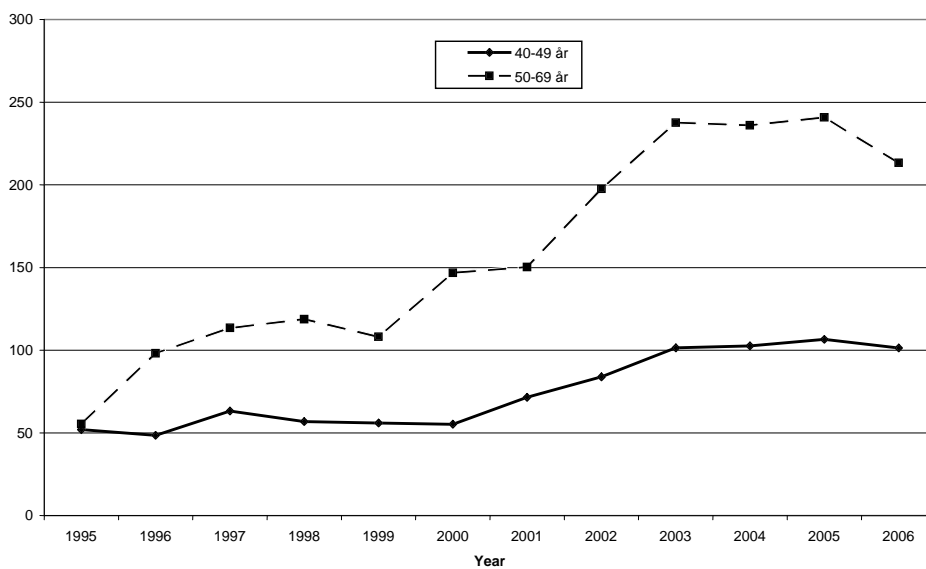


Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Figur 3c: Mastektomirater i Norge invasiv brystkreft 70-79 år.

Lumpektomier/100 000 kvinner



Formatted: Font color: Black

Figur 4: Rater for brystbevarende kirurgi i Norge for aldersgruppen 40-49 år og 50-69 år.

DISKUSJON

I medlemsbladet til Foreningen for brystkreftopererte argumenterer den norske brystkreftkirurgen Rolf Kåresen for at screeningen har bidratt til innføring av brystbevarende kirurgi:

"Ser en screening fra en erfaren klinikers ståsted, er det ikke vanskelig å se andre gevinster som jeg er temmelig sikker på at vi har fått som følge av screeningen. Andelen brystbevarende kirurgi som så sent som i 1995 lå på skremmende lave 14%, var i screening populasjonen i 2003 oppe 72% (for de ikke screenede har vi ikke tall)."
(Screeningen til nytte eller skade? Athene I 2007).

Brystkrefthyppigheten i Norge har økt fra 1995 til 2006 (1,2). For aldersgruppene 40-49 år og 50-69 år økte brystkreftinsidensen (DCIS ikke inkludert) med hhv 16% (95% konfidensintervall: 2,1 til 33) og 36% (95% konfidensintervall: 25 til 47), mens det for aldersgruppen 70-79 år kom et fall på 22% (95% konfidensintervall: -30 til -5) (Suhrke & Zahl upublisert).

Siden screening kan detektere brystkreft tidlig, kunne man forvente at screening fører til at flere kvinner med brystkreft vil få tilbud om mer skånsom behandling for eksempel brystbevarende inngrep. På den annen side; hvis screening medfører betydelig overdiagnostikk (14), vil det totale antallet kvinner som brystkreftbehandles øke, dermed vil effekten av screening blir mer aggressiv brystkreft behandling (i alle fall på befolkningsnivå). Et eksempel er DCIS; en betydelig andel av DCIS-tilfellene behandles med mastektomi (se figur 3b) til tross for at det bare en fraksjon av disse kvinnene som ville ha utviklet invasiv brystkreft i fravær av screening.

For å besvare om screening har en egen effekt på mastektomiraten har vi sammenlignet mastektomiraten i ulike aldersgrupper og sammenlignet resultatene fra AORH-fylkene med resten av Norge.

Tallene viser at i tolvårsperioden 1995-2006 var det fallende mastektomirater i alle aldersgrupper (Figur 3 a-c). Fallet var ca 40% i aldersgruppe 40-49 år og 70-79 år og betydelig mindre i aldersgruppen 50-69 år. Når man tar med DCIS, er mastektomiraten i aldersgruppen 50-69 år omtrent uendret fra 1995 til 2006. I denne aldersgruppen var det markert økte mastektomirater ved oppstart av screeningen i 1996-1997. Dette var forventet fordi den første screeningen (prevalensscreeningen) "luker ut" langt flere langsom voksende svulster enn senere screeningrunder. For resten av Norge er effekten av prevalensscreeningen ikke synlig på grunn av asynkron oppstart av screening i disse 15 fylkene. I Oslo i 2000 ble kvinner i aldersgruppen 45-49 år invitert til screening. Dette er trolig forklaringen på spesielt høye mastektomirater (se Fig 1a) i AORH i dette året. Det er også sannsynlig at mange i denne aldersgruppen fra AORH i økende grad har gått til screening i de senere år.

Formatted: Font: Bold, Font color: Black

Deleted: ¶

Formatted: Font color: Black

Formatted: Right

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted: 6

Formatted: Font color: Black

Deleted: slik at

Deleted:);

Deleted: for eksempel

Deleted: vil ca

Deleted: 25 %

Deleted: DCIS-forandringene ville ha

Deleted: dde

Deleted: utviklet seg til

Deleted:

Deleted: ¶

Deleted: år 18% (95% konfidensintervall: 2,7 til 35)32,4% (95% konfidensintervall: 22 til 44)og -14% (95% konfidensintervall: -25 til -0,4)

Deleted: t

Deleted:

Deleted: (og det

Deleted: trolig

Deleted:

Deleted: (Fig 1a

Deleted:)

Våre resultater viser klart at fra 1996 til 2006 falt mastektomiraterne pga invasiv brystkreft i alle aldersgrupper, både i AORH-fylkene og resten av Norge, mens raten av lumpektomi økte. Vi fant at i den screenede aldersgruppen er økningen i lumpektomiraterne markert høyere og fallet i mastektomirater markant lavere enn hos kvinner under 50 år og hos kvinner over 70 år. Hovedårsakene til at kvinner i aldersgruppen 50-69 år skiller seg ut er trolig introduksjon av screening ettersom det var assosiert med en markert insidensøkning i stadium 1 svulster (hvorav mange behandles med lumpektomi og noen behandles med mastektomi). Det er også viktig at screening ikke har vist seg å føre til noe tydelig fall i insidensen av stadium 2-4 svulster. Ved sykdom i stadium 2-4 vil behandlingen ofte inkludere mastektomi.

Ductalt carcinoma in situ oppdages nesten bare med screening. Før man startet med screening utgjorde DCIS-tilfellene bare 1,4-5,3% av alle nydiagnostiserte brystkrefttilfeller. Etter hvert som mammografiscreeningen har blitt etablert i Norge har andelen DCIS økt til å utgjøre rundt 15-20 % av alle nydiagnostiserte brystkrefttilfeller i aldersgruppen som screenes (3).

Noen studier tyder på at det er høy risiko for at ubehandlet DCIS vil utvikle seg til invasiv kreft, men det er ikke enighet om dette (15). På grunn av denne usikkerheten velges ofte en aggressiv behandling som for eksempel mastektomi eller lumpektomi med påfølgende strålebehandling. Dette bidrar til at mastektomiraterne er omtrent på samme nivå i 2006 som de var i 1995 i AORH-fylkene.

Noen ville hevde at fallet i mastektomirater i aldersgruppen 70-79 år skyldes nedgang av avanserte svulster i aldersgruppen, fordi svulstene ble påvist ved screening mens kvinnene var < 70 år: Det er to grunner til å betvile en slik forklaring: for det første var det bare et mindre insidensfall i aldersgruppen 70-79 år i perioden og det var bare en moderat nedgang insidens av brystkreft i stadium 2-4. Dessuten kom fallet i mastektomiraterne i aldersgruppen før eller samtidig med oppstart av screening i de fylkene som ble inkludert sist i screeningprogrammet.

Ved screening øker brystkreftinsidensen med om lag 50% (14). Dette var forventet fordi man antok at screening ville avdekket brystkreft flere år før sykdommen ville gi symptomer. Hvis dette stemmer, skulle man forvente et tilsvarende fall i insidens når kvinnene passerer øvre aldersgruppe for innkalling. Fordi det bare er en kortvarig og liten reduksjon i insidensen når kvinnene ikke lenger innkalles til screening ved 70 års alder, må denne insidensøkningen man ser ved oppstart med mammografi hovedsakelig skyldes overdiagnostikk, det vil si påvisning av svulster som man ikke ville diagnostisert i kvinnens levetid hvis det ikke var for mammografi. Disse kvinnene er altså friske og får behandling for kreft uten å trenge det (16).

Hvis vi sammenligner det relative forholdet i mastektomiraterne for aldersgruppene 40-49 år, 50-69 år og 70-79 år i 1995 (før screening) og i 2006

Deleted: carcinoma

Deleted:

Deleted: derfor

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted: mellom 10

Deleted: 7

Formatted: Font color: Black

Formatted: Font color: Black

Deleted:

Deleted: ikke noe signifikant

Deleted: 6

Deleted:

Deleted:

Deleted:

Formatted: Font color: Black

(etter alle fylker har foretatt prevalensscreening) fremgår det at for aldersgruppen 50-69 år er det en screeningassosiert økning av mastektomiraten som tilsvarer at når kvinner velger å møte til mammografiscreening (ca 70% av de inviterte velger å møte) vil de samtidig nær fordoble sin risiko for å undergå mastektomi.

Deleted: -

Konklusjon: Våre funn gir sterk støtte til en av hovedkonklusjonene i Cochrane-reviewet (11); mammografiscreening er assosiert med mer aggressiv brystkreftbehandling.

Formatted: Font color: Black

Deleted: 5

Formatted: Font color: Black

Formatted: Indent: Left: 0 pt

REFERANSELISTE

1. Kreft i Norge. Oslo: Kreftregisteret, Institutt for epidemiologisk kreftforskning, <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/> (02.09.2008)

Formatted: Font color: Black

2. Onkolex; oppslagsverk for kreftdiagnostikk og behandling av kreft i Norge. <http://www.oncolex.no/> (01.09.2008)

3. Norsk bryst cancer gruppe, NBCG. <http://www.nbcg.no/index.html> (02.09.2008)

4. Lerner BH. The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America by (Kindle Edition - May 31, 2001) - Kindle Book

5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1227 - 32.

6. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1233 – 41

7. Early Breast Cancer Trialists' Collaboratory Group (EBCTCG) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 366: 2087-2106

8. Zahl P-H, Kopjar B, Mæhlen J. Norwegian breast cancer mortality rates and validity in Swedish mammography trials. Tidsskr Nor lægeforening 2001; 121: 1928-31.

9. Olsen Ertzaas A-K, Hofvind S, Thoresen S-Ø. Mammografiscreeningprogrammet i Norge. Evaluering av prøveprosjektet 1996-2000. Kreftregisteret. Forskningsrapport nr. 2- 2000.
10. Paci E, Duffy SW, Giorgi D, Zappa M, Crocetti E, Vezzosi V et al. Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study. *BMJ* 2002; 325: 418.
11. Gøtzsche, PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database System Review*. 2006; 4: CD001877.
12. Jakesz R, Samonigg H, Gnant M et al Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. *Ann Surg* 2003;237:556-64
13. Sudmann Å, Skarre E, Talleraas O, Norstein J. Brystbevarende kirurgi og vaktpostlymfeknuteprosedyre ved brystkreft i Norge 1993-2001. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125:556-9
14. Zahl P-H, 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.
15. Welch, HG, Woloshin S, Schwartz LM. The sea of uncertainty surrounding ductal carsinoma in situ-the price og screening mammography. *J Nati Cancer inst.*2008. 20;100(4):228-9.
16. Zahl P-H og Mæhlen J 2004). Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly available mammography screening: Systematic review. Unpublished.

Formatted: Tabs: 0 pt, Left + Not at 36 pt

Formatted: Indent: Left: 0 pt, Tabs: 0 pt, Left + Not at 36 pt

Formatted: Font color: Black

Deleted: Kildehenvisninger.

Deleted: REFERANSELISTE¶

Deleted: 1.Kreft i Norge. Oslo: Kreftregisteret, Institutt for epidemiologisk kreftforskning, <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/> (02.09.2008)¶

¶

2.Onkolex;oppslagsverk for kreftdiagnostikk og behandling av kreft i Norge. ¶ <http://www.oncolex.no/> (01.09.2008)¶

¶

3.Norsk bryst cancer gruppe, NBCG.¶ <http://www.nbcg.no/index.html> (02.09.2008)¶

¶

4. Feig SA Surveillance strategy for breast cancer. I:Roses DF, red. Breast cancer. Philadelphia: Churchill Livingstone,1999: 259-69.¶

¶

5.Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227 - 32.¶

¶

6.Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up... [1]

Formatted: Font color: Black

Deleted: ¶

Deleted: ¶

13. Brystbevarende kirurgi og vaktpostlymfeknuteprosed... [2]

Deleted: Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammo... [3]

Deleted: .¶

¶

16. Zahl P-H, Strand BH, ¶... [4]

Deleted: Submitted

Deleted: (submitted manuscript)¶

Formatted: Indent: Left: 0 pt

Deleted: ¶

Formatted: Font color: Black

1. Krefte i Norge. Oslo: Krefteregisteret, Institutt for epidemiologisk krefteforskning, <http://www.krefteregisteret.no/no/Registrene/Kreftestatistikk/> (02.09.2008)
2. Onkolex; oppslagsverk for krefte diagnostikk og behandling av krefte i Norge. <http://www.oncolex.no/> (01.09.2008)
3. Norsk bryst cancer gruppe, NBCG. <http://www.nbcg.no/index.html> (02.09.2008)
4. Feig SA Surveillance strategy for breast cancer. I: Roses DF, red. Breast cancer. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999: 259-69.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1227 - 32.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1233 - 41
7. Early Breast Cancer Trialist's Collaboratory Group (EBCTCG) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 366: 2087-2106
8. Lerner BH. The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America by (Kindle Edition - May 31, 2001) - Kindle Book
9. Zahl P-H, Kopjar-B, Mæhlen-J. Norwegian breast cancer mortality rates and validity in Swedish mammography trials. Tidsskr Nor lægeforening 2001; 121: 1928-31.
10. Olsen Ertzaas A-K, Hofvind S, Thoresen S-Ø. Mammografiscreeningprogrammet i Norge. Evaluering av prøveprosjektet 1996-2000. Krefteregisteret. Forskningsrapport nr. 2- 2000.
11. Paci E, Duffy SW, Giorgi D, Zappa M, Crocetti E, Vezzosi V et al. Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study. BMJ 2002; 325: 418.
12. Jakesz R, Samonigg H, Gnant M et al Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. Ann Surg 2003; 237: 556-64
13. Brystbevarende kirurgi og vaktpostlymfeknuteprosedyre ved brystkreft i Norge 1993-2001. obs! Kilde

14. Feig SA Surveillance strategy for breast cancer. I:Roses DF,red. Breast cancer. Philadelphia: Churchill Livingstone,1999:259-69.

15. Gøtzsche, PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database System Review. 2006; 4: CD001877

Page 18: [3] Deleted

Lars Haugeto

03.10.2008 13:41:00

Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. Lancet 2001;358:1340-2

Page 18: [4] Deleted

Lars Haugeto

03.10.2008 13:41:00

16. Zahl P-H, 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.

17. Welch, HG, Woloshin S, Schwartz LM. The sea of uncertainty surrounding ductal carcinoma in situ-the price og screening mammography. J Natl Cancer Inst.2008. 20;100: 228-9.

18. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly available mammography screening: Systematic review.