

Overdiagnostikk – eksemplifisert ved mammografiscreening

Solveig Hofvind^{1,2}, Gunhild Mangerud¹, Åsne Sørlien Holen¹ og Giske Ursin³

1) Mammografiseksjonen, Kreftregisteret, Oslo, Norge

2) Institutt for helse- og omsorgsfag, UiT Norges arktiske universitet, Tromsø, Norge

3) Kreftregisteret, Oslo, Norge

Korrespondanse: Solveig Hofvind, Kreftregisteret, Ullernchausseen 64, 0379 Oslo

Telefon: 22 92 88 28. E-post: sshh@krefregisteret.no

SAMMENDRAG

Hovedmålsettingen med organisert mammografiscreening er å oppdage brystkreft i et tidlig stadium og dermed redusere sykkelighet og dødelighet av sykdommen. En ulempe er overdiagnostikk. Verdens helseorganisasjons kreftforskningsinstitutt definerer overdiagnostikk i mammografiscreening som brystkreft som ikke ville blitt diagnostisert i kvinnens levetid dersom hun ikke hadde deltatt i screening. Vi kan ikke identifisere hvilke svulster som er overdiagnostiserte eller nøyaktig tallfeste omfanget av overdiagnostikk i mammografiscreening. Dersom vi analyserer data fra store grupper, kan vi gi et anslag på omfanget. Resultatet vil være avhengig av blant annet beregningsmetode, kontrollgruppe, oppfølgingstid, og hva slags type data som benyttes (individdata versus aggregattall). Selv om subtyper av brystkreft med ulik prognose kan defineres, kan vekstmønsteret innenfor samme subtype endres over tid, og det er derfor ikke mulig på diagnosetidspunktet å identifisere hvilke svulster som er overdiagnostiserte og ikke trenger behandling. Alle kvinner som får diagnostisert brystkreft tilbys derfor behandling. Begrepet overdiagnostikk er sammensatt og vanskelig å forstå. I noen sammenhenger brukes det som et paraplybegrep for ulike fenomener som for eksempel feildiagnoser, falskt positive screeningresultater eller overbehandling. Overdiagnostikk i mammografiscreening omfatter ikke feildiagnostikk eller falskt positive screeningresultater. Økt kunnskap i befolkningen og bruk av mer avanserte undersøkelsesteknikker gjør at flere brystkreftsvulster nå oppdages i et tidlig stadium og dermed øker risikoen for overdiagnostikk og overbehandling. Nye behandlingsmetoder reduserer brystkreftdødeligheten, også ved avansert sykdom, men ofte med bi- og seneffekter. Målet er mer presise screening- og diagnosemetoder, og mer persontilpasset behandling enn vi har i dag. Likevel er nok noe overdiagnostikk og overbehandling prisen vi må betale for å redde kvinner fra å dø av brystkreft.

Hofvind S, Mangerud G, Holen ÅS, Ursin G. **Overdiagnosis – exemplified with mammographic screening.** *Nor J Epidemiol* 2022; 30 (1-2): 77-82.

ENGLISH SUMMARY

The goal of organized mammographic screening is early detection of breast cancer and thereby to reduce disease-specific morbidity and mortality. One disadvantage is overdiagnosis. The World Health Organization's International Agency for Research on Cancer defines overdiagnosis in mammographic screening as the diagnosis of a breast cancer as a result of screening that would not have been diagnosed in the woman's lifetime if screening had not taken place. We cannot identify which tumors are overdiagnosed or accurately quantify the extent of overdiagnosis in mammographic screening. Analyzing data from large groups will give an estimate, but the result will depend, among other things, on the calculation method, control group, follow-up time, and type of data used (individual data versus aggregate numbers). Although subtypes of breast cancer with different prognosis can be defined, the growth patterns within the same subtype can change over time, and it is therefore not possible at the time of diagnosis to identify which tumours are overdiagnosed and do not require treatment. All women who are diagnosed with breast cancer are thus offered treatment. The term overdiagnosis is complex and difficult to understand. In some contexts, it is used as an umbrella term for various phenomena such as misdiagnosis, false positive screening results or overtreatment. Overdiagnosis in mammographic screening does not include misdiagnosis or false positives. Increased knowledge in the population and the use of more advanced examination techniques means that more breast cancer tumours are now detected at an early stage and thus increases the risk of overdiagnosis and overtreatment. New treatment methods reduce breast cancer mortality, also for advanced disease, but often at the cost of side and late effects of the treatment. The future goal is more precise screening and diagnostics, and more personalized treatment. Nevertheless, some overdiagnosis and overtreatment is probably the price we have to pay to save women from dying of breast cancer.

HVA ER OVERDIAGNOSTIKK I MAMMOGRAFISCREENING?

Målsettingen med organisert mammografiscreening er å oppdage brystkreft i et tidlig stadium, tilby mer skånsom behandling, og dermed redusere sykkelighet og sykdomsspesifikk dødelighet. Studier har rapportert mellom 20 og 40 % lavere brystkreftdødelighet etter implementering av organiserte screeningprogrammer (1-3), med enda større effekt blant dem som faktisk deltar (4-6). Organisert screening og bedre behandling er hovedårsakene til den reduserte dødeligheten av brystkreft over tid (7,8). Samtidig som det etableres nye screeningprogrammer for brystkreft i Europa og sykdomsspesifikk dødelighetsreduksjon vises i flere land, stilles det spørsmål om overdiagnostikk og overbehandling ved tidligoppdagelse av sykdommen.

Begrepet overdiagnostikk er ofte brukt i forbindelse med helseundersøkelser, og mammografiscreening trekkes gjerne fram som eksempel. I Den norske legeforenings rapport «For mye, for lite eller akkurat passe?» fra 2016, er overdiagnostikk beskrevet som et komplekst begrep, som kan favne både bredt og smalt (9). I den brede betydningen brukes overdiagnostikk som et paraplybegrep for ulike fenomener som feildiagnostikk, falskt positive screeningresultater og overbehandling. I den smale betydningen, som er hensiktsmessig å bruke ved omtale av enkeltsykdommer, brukes det om «*diagnostisering av en person uten symptomer med en sykdom som aldri vil gi symptomer eller føre til død*». Denne forståelsen er i samsvar med definisjonen fra Verdens helseorganisasjons kreftforskningsinstitutt (IARC), som definerer overdiagnostikk i mammografiscreening som brystkreft som ikke ville blitt diagnostisert i kvinnens levetid dersom hun ikke hadde deltatt i screening (1).

Definisjonen av overdiagnostikk i mammografiscreening over tilsier at kreftsykdommen ikke ville blitt erkjent i kvinnens levetid uten deltakelse i screening, og hun ville dødd *med* sin brystkreft og ikke *av* den, uvitende om at hun hadde sykdommen. Hun ville derfor ikke hatt noen fordel av å få brystkreft diagnostisert som følge av deltakelse i et screeningprogram. Definisjonen omfatter også kvinner som gjennom screening diagnostiseres med en aggressiv brystkreft, men som dør av andre årsaker, for eksempel i en bilulykke, før kreftsykdommen gir symptomer. I mammografiscreening er overdiagnostikk knyttet til egenskaper ved svulsten på diagnosetidspunktet; vi har i dag ingen markører som kan skille mellom brystkreftsvulster som forblir saktevoksende og de som er saktevoksende, men som kan endre vekstmønster og bli livstruende.

Det oppdages mer brystkreft blant kvinner som deltar i mammografiscreening enn blant de som ikke deltar (10). Tiden mellom deteksjon av asymptomatisk brystkreft på screening og svulstens symptomatiske fase kalles lead-time. Dette skiftet i diagnosetidspunktet fører til et midlertidig overskudd av krefttilfeller blant de screenede og øker risikoen for å oppdage saktevok-

sende brystkreft. Lead-time er definert som perioden diagnosen forskyves, og er derfor ikke det samme som overdiagnostikk (11) fordi det kan detekteres både saktevoksende kreftsvulster som vil forbli saktevoksende, men også saktevoksende svulster som vil endre sitt vekstmønster, samt hurtigvoksende svulster.

Omfang

Vi kan ikke identifisere hvilke svulster som er overdiagnostiserte eller nøyaktig tallfeste omfanget av overdiagnostikk i mammografiscreening. Dersom vi analyserer data fra store grupper, kan vi gi et anslag på omfanget. Resultatet vil være avhengig av blant annet beregningsmetode, kontrollgruppe, oppfølgingstid, og hva slags type data en benytter (individdata versus aggregattall). Etersom definisjonen av overdiagnostikk er at sykdommen ikke ville manifestert seg i kvinnens levetid og brystkreft er en sykdom som utvikles over flere år, kreves lang oppfølgingstid (3,12,13). Det er manglende konsensus om hva som er den beste modellen for å estimere omfanget av overdiagnostikk. Dette gjør at ulike modeller benyttes og at resultatene varierer. Disse utfordringene er beskrevet og forklart i artikler de siste årene (14,15).

Studier som har benyttet individdata og lang oppfølgingstid viser anslag på 20 % eller lavere (3,12,14-16). I Norges forskningsråds evaluering av Mammografi-programmet fra 2015 ble usikkerheten i beregningene understreket. Evalueringsrapporten oppgir at de mest pålitelige estimatene av overdiagnostikk for kvinner i screeningalder, som følges til de er 79 år, er mellom 15-20 % (17). Kreftregisteret oppgir i dag at en av seks kvinner diagnostisert med brystkreft etter deltakelse i Mammografi-programmet kan være overdiagnostisert (18). Mammografi-programmets anslag er noe høyere enn nylig publiserte resultater fra USA, der man fant at blant kvinner 50-74 år screenet hvert annet år, kan en av sju være overdiagnostisert (19).

Akkurat passe behandling eller for mye?

De prognostiske faktorene for brystkreft er velkjente; svulstdiameter, histologisk grad, spredning til lymfeknuder og immunhistokjemisk subtype. Selv med moderne behandling varierer prognosen avhengig av disse faktorene (20) og med deteksjonsmetode (21). En utfordring er at vekstmønsteret til en kreftsvulst kan endre seg over tid og påvirkes både av miljøfaktorer, annen sykdom og medikamenter (22-24).

Undersøkelsesteknikkene som benyttes i screening og diagnostikk av brystkreft er betydelig bedre i dag enn for 20 år siden. I tillegg har allmennkunnskapen om brystkreft økt. Det betyr at det i dag oppdages svulster i en tidligere fase av sykdomsutviklingen enn før (25). Svulster kan derfor være mindre og «snillere» på diagnosetidspunktet nå enn tidligere, og det er mulig at vi i dag finner svulster som for 20 år siden ikke ville blitt oppdaget. Dette fører ikke bare til at forekomsten av brystkreft i Norge øker (26), men også risikoen for overdiagnostikk og overbehandling.

Tidligere antok man at alle små kreftsvulster ville vokse, bli store og mer aggressive dersom de ikke ble behandlet. Nå vet vi at veksthastigheten til kreftsvulster varierer (20). Det finnes derimot lite dokumentasjon på at infiltrerende kreft kan gå tilbake uten behandling (27), og det virker selvmotsigende å definere en kreftsvulst som «snill», gitt at kreftceller karakteriseres ved ukontrollert vekst og et uforutsigbart vekstmønster. En brystkreftsvulst kan være liten og bestå av relativt få aggressive celler på diagnosetidspunktet, men vi vet ikke hvordan den ville utviklet seg dersom den ikke ble behandlet. For det første vet vi lite om kreftsvulster som ikke behandles, siden det er få studier. For det andre er ikke brystkreft én krefttype, men mange ulike grupper med ulike genuttrykk (28). I tillegg er kjertelvetvet forskjellig for ulike kvinner, og det forandres over tid slik at miljøet svulstene vokser i, også endres (29).

Det er kjent, men ikke godt dokumentert, at svulster kan endre veksthastighet. I regranskingsstudier har brystradiologer observert forandringer i brystet som ikke utviklet seg mellom hverken en, to eller tre screeningrunder, for så å endre vekstmønster og bli diagnostisert som intervallkreft på bakgrunn av symptomer (30,31). Vi vet at en brystkreftsvulst og dens vekstmønster kan påvirkes av eksterne og immunologiske faktorer, samt hormonnivå (27-29). Menopause, hormonell substitusjonsbehandling (med østrogen og gestagener), vekt, alkoholinntak, komorbiditet og medikamentbruk er alle faktorer som kan påvirke risiko for å utvikle brystkreft og hva slags type som utvikles (32,33). Det er stor variasjon og manglende kunnskap om i hvilken grad disse faktorene spiller inn i den enkelte kvinnes sykdomsutvikling. Foreløpig kan ingen rådes til å vente og se hvordan kreftsvulsten utvikler seg og avvente behandling. Alle kvinner som får diagnostisert brystkreft, tilbys derfor behandling.

Tidligdiagnostisert brystkreft gir muligheter for mer skånsom behandling enn avansert sykdom. Brystbevarende kirurgi har vist like god overlevelse som mastektomi der hele brystet fjernes (34,35). I tillegg kan cellegift unngås for enkelte små svulster (36). Behandlingen som tilbys brystkreftpasienter i dag er i stor grad personilpasset, men mer kunnskap om behandling, bi- og seneffekter samt livskvalitet og overlevelse er nødvendig for å kunne fortsette å optimalisere behandlingen for den enkelte kvinne. Det er i dag flere pågående studier innen dette fagfeltet, også i Norge (37-39). Uansett, til tross for at behandlingen av brystkreft er blitt betydelig forbedret de siste tiårene, kommer vi ikke utenom det faktum at svulstens størrelse, stadium og subtype fremdeles har avgjørende betydning for hvor lenge kvinner lever etter diagnose og behandling (20,40).

Feildiagnostikk og falskt positive screeningresultater

For et spesifikt fagfelt som mammografiscreening og brystkreft mener vi det er naturlig å holde særlig begrepene feildiagnostikk og falskt positive screeningresultater utenfor definisjonen av overdiagnostikk. Alle

brystkreftdiagnoser i Norge er histologisk verifiserte. Det betyr at ingen kvinner får beskjed om at de har brystkreft før en patolog har bekreftet at det er kreftceller i vevsprøven. Feildiagnostikk i mammografiscreening vil være dersom en patolog har tolket et prøveresultat som uttrykk for brystkreft, der andre patologer ville konkludert med at det ikke var brystkreft. Feildiagnostikk på grunn av at det er vanskelig å avgjøre cellenes aggressivitet kan selvsagt forekomme, men disse tilfellene er mindre sentrale når overdiagnostikk i mammografiscreening diskuteres. Vi mener derfor det er riktig og viktig å skille mellom begrepene overdiagnostikk og feildiagnostikk.

I mammografiscreening har vi et falskt positivt screeningsresultat når en kvinne blir tilbakekalt på grunn av mistenkelige funn på mammografibildene, men resultatet av tilleggsundersøkelsene er negativt – det foreligger altså ikke brystkreft. Falskt positive screeningresultater er en uunngåelig og kjent ulempe i screening som kan føre til forbigående uro og engstelse hos kvinnen (41), og er en sentral og mye brukt kvalitetsindikator. Omfanget av falskt positive screeningresultater kan angis med stor nøyaktighet: blant kvinner som deltok i Mammografiprogrammet hver gang de ble invitert, altså 10 ganger i løpet av 20 år, var det 2 av 10 som opplevde et falskt positivt screeningresultat, mens 2 av 50 gjennomgikk en nåleprøve som ikke viste kreft (42). I disse tilfellene, når screeningresultatet er falskt positivt, avkrefter tilleggsundersøkelsene mistanken om kreft. På dette grunnlaget mener vi derfor at det er riktig og viktig å skille mellom begrepene overdiagnostikk og falskt positive screeningresultater.

Å INFORMERE OM OVERDIAGNOSTIKK

Norske og internasjonale helsemyndigheter anbefaler mammografiscreening, spesielt for kvinner i alderen 50-69 år (1,2,36), men også for tilliggende aldersgrupper er nytteverdien ansett som større enn ulempene (1,2). For at et screeningprogram skal være kostnadseffektivt, må det være et høyt oppmøte. Samtidig anbefales det at kvinnene som inviteres informeres om fordeler og ulemper, slik at de kan ta et informert valg om deltagelse (2). Anbefalingen står foreløpig uten nærmere definisjon av hvordan informasjon skal gis, eller hva den skal inneholde. Europeiske programmer følger i økende grad anbefalingen (43), og balansert informasjon med et snev av dytting (nudging) synes i økende grad å være benyttet, også i Norge (44).

Å informere mangfoldet av kvinner som inviteres til screening, slik at de kan ta et reelt informert valg om deltakelse, gir andre utfordringer enn å informere en pasient som står ovenfor valg av behandling etter at brystkreft er diagnostisert. En utfordring ved å gjøre informasjonen enkel er at den kan miste viktige detaljer, mens detaljert og omfattende informasjon kan gjøre den utilgjengelig for mange kvinner. Språklige barrierer kan representere en annen utfordring.

I 2020 ble det utført en studie hvor 1892 norske kvin-

ner i alderen 45-74 år besvarte et spørreskjema om hva de visste om mammografiscreening og overdiagnostikk (45). Resultatene viste at 51 % oppga at de hadde hørt om overdiagnostikk, men bare 15 % valgte riktig definisjon av begrepet når de skulle velge mellom falskt positive undersøkelser og overdiagnostikk. Dette viser at det fortsatt gjenstår et arbeid med å informere befolkningen om hva overdiagnostikk er.

INGEN OVERDIAGNOSTIKK = MER AVANSERTE SVULSTER OG MER OMFATTENDE BEHANDLING?

Uten mammografiscreening ville det vært mindre overdiagnostikk og det ville blitt diagnostisert færre brystkrefttilfeller, men stadiumfordeling ved diagnose ville blitt endret. Ikke bare andelen, men også antallet som ville fått mer alvorlig sykdom, ville vært høyere enn i en situasjon med screening. Dette ville trolig ført til mer omfattende behandling for en del kvinner (36). Trolig ville også en større andel brystkreftpasienter oppleve bi- og seneffekter av behandlingen. Uten mammografiscreening ville dermed brystkreft sannsynligvis blitt en mer belastende sykdom for kvinnene og mer kostnadskrevende for samfunnet. Brystkreftdødelig-

heten derimot, ville trolig ikke endret seg de første 15-20 årene siden populasjonen av kvinner i alderen 50-69 år er godt gjennomscreenet i Norge, og vi ville sett effekt av dette i dødelighetsstatistikken for brystkreft i mange år.

KONKLUSJON

Mammografiscreening har fordeler og ulemper, og prisen for å redde kvinner fra å dø av brystkreft og gi brystkreftoverleverne et godt liv, er kanskje at noen av de som diagnostiseres, blir overbehandlet. Det er ikke mulig på diagnosetidspunktet å identifisere hvilke brystkreftsvulster som er overdiagnostiserte. Omfanget må derfor beregnes, og anslagene er svært usikre. I mammografiscreening er ikke overdiagnostikk det samme som feildiagnostikk eller falskt positive screeningresultater. Kreftregisteret jobber kontinuerlig med å kommunisere fordeler og ulemper ved deltakelse i screeningprogrammet slik at kvinnene som inviteres har mulighet til å ta et informert valg om deltakelse. Organisert mammografiscreening i en gitt aldersgruppe er i dag anbefalt av internasjonale og nasjonale helsemyndigheter, som har vurdert fordelene ved å delta til å være større enn ulempene.

REFERANSER

1. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. IARC Handbook of Cancer Prevention. Breast Cancer Screening. Lyon, Frankrike: IARC Press, 2015.
2. Janusch-Roi A, Neamțiu L, Dimitrova N, Mansel R, Ulutürk A, García Escribano M, et al. (coords.): European Commission Initiative on Breast Cancer – Manual for Breast Cancer Services – European Quality Assurance Scheme for Breast Cancer Services. EUR 30750 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021.
3. Independent U. K. Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;**380**:1778-86.
4. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuødegård S, Møller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2013;**119**(17):3106-12.
5. Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Looman CWN, van Luijt PA, Fracheboud J, et al. The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2017;**141**(4):671-7.
6. Dibden A, Offman J, Duffy SW, Gabe R. Worldwide review and meta-analysis of cohort studies measuring the effect of mammography screening programmes on incidence-based breast cancer mortality. *Cancers* 2020;**12**(4):976.
7. Sebuødegård S, Botteri E, Hofvind S. Breast cancer mortality after implementation of organized population-based breast cancer screening in Norway. *J Natl Cancer Inst* 2020;**112**(8):839-46.
8. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**(17):1784-92.
9. Stensen O-A, Hansen KS. For mye, for lite eller akkurat passe? Om variasjon, over- og underforbruk i helse-tjenesten. Oslo: Den norske legeforening, 2016.
10. Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2012;**135**(1): 291-9.
11. Duffy SW. Some current issues in breast cancer screening. *J Med Screen* 2005;**12**(3):128-33.
12. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012;**19** Suppl 1:42-56.
13. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ* 2015;**350**:g7773.

14. Bulliard JL, Beau AB, Njor S, Wu WY, Procopio P, Nickson C, Lynge E. Breast cancer screening and overdiagnosis. *Int J Cancer* 2021;**149**:846-53.
15. Lynge E, Beau AB, Christiansen P, von Euler-Chelpin M, Kroman N, Njor S, et al. Overdiagnosis in breast cancer screening: The impact of study design and calculations. *Eur J Cancer* 2017;**80**:26-9.
16. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int J Cancer* 2013;**133**(3):705-12.
17. Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program – Final report. Oslo: The Research Council of Norway, 2015.
18. Krefregisteret. Fordeler og ulemper ved mammografiscreening [updated 28.6.2021]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/screening/mammografiprogrammet/Fordeler-og-ulemper/>.
19. Ryser MD, Lange J, Inoue LYT, O'Meara ES, Gard C, Miglioretti DL, et al. Estimation of breast cancer overdiagnosis in a U.S. breast screening cohort. *Ann Intern Med* 2022;**175**(4):471-8.
20. Johansson ALV, Trewin CB, Fredriksson I, Reinertsen KV, Russnes H, Ursin G. In modern times, how important are breast cancer stage, grade and receptor subtype for survival: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res* 2021;**23**(1):17.
21. Hofvind S, Holen A, Roman M, Sebuodegard S, Puig-Vives M, Akslen L. Mode of detection: an independent prognostic factor for women with breast cancer. *J Med Screen* 2016;**23**(2):89-97.
22. Narod S. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;**8**:669-76.
23. Chen Y, Kligen TA, Wik E, et al. Breast cancer stromal elastosis is associated with mammography screening detection, low Ki67 expression and favourable prognosis in a population-based study. *Diagn Pathol* 2014;**9**:230.
24. Weedon-Fekjær H, Li X, Lee S. Estimating the natural progression of non-invasive ductal carcinoma in situ breast cancer lesions using screening data. *J Med Screen* 2021;**28**(3):302-10.
25. Larsen IK, Myklebust TA, Johannesen TB, Møller B, Hofvind S. Stage-specific incidence and survival of breast cancer in Norway: The implications of changes in coding and classification practice. *Breast* 2018;**38**: 107-13.
26. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2021 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022.
27. Segnan N, Minozzi S, Armaroli P, Cinquini M, Bellisario C, González-Lorenzo M, et al. Epidemiologic evidence of slow growing, nonprogressive or regressive breast cancer: A systematic review. *Int J Cancer* 2016;**139**(3):554-73.
28. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**(14):8418-23.
29. Kleinstern G, Scott CG, Tamimi RM, Jensen MR, Pankratz VS, Bertrand KA, et al. Association of mammographic density measures and breast cancer “intrinsic” molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2021;**187**(1):215-24.
30. Hoff SR, Samset JH, Abrahamsen AL, Vigeland E, Klepp O, Hofvind S. Missed and true interval and screen-detected breast cancers in a population based screening program. *Acad Radiol* 2011;**18**(4):454-60.
31. Hovda T, Hoff SR, Larsen M, Romundstad L, Sahlberg KK, Hofvind S. True and missed interval cancer in organized mammographic screening: a retrospective review study of diagnostic and prior screening mammograms. *Acad Radiol* 2022;**29** Suppl 1:S180-91.
32. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, Ursin G. Parity, hormones and breast cancer subtypes – results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res* 2017;**19**(1):10.
33. Ellingjord-Dale M, Vos L, Vik Hjerkind K, Hjartåker A, Russnes HG, Tretli S, et al. Number of risky lifestyle behaviors and breast cancer risk. *JNCI Cancer Spectr* 2018;**2**(3):pky030.
34. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;**347**(8):567-75.
35. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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**(16):1227-32.
36. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet, 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>].
37. EMIT-2/OPTIMA – Optimalisert beslutning om bruk av cellegift ved hjelp av molekylær profil-analyse ved operabel brystkreft. Cited March 2022: <https://oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/optimalisert-beslutning-om-bruk-av-cellegift-ved-hjelp-av-molekyler-profil-analyse-ved-operabel-brystkreft>.
38. IMPRESS-Norway – implementering av persontilpasset medisin i Norge. Cited March 2022: <https://oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/impress-norway>.

39. KATE-3. Kombinasjon av medisiner for pasienter med HER2 positiv brystkreft. Cited March 2022: <https://oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/kombinasjon-av-medisiner-for-pasienter-med-her2-positiv-brystkreft>.
40. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M, et al. Early detection of cancer. *Science* 2022;**375**(6586):eaay9040.
41. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess* 2013;**17**(13):1-170, v-vi.
42. Tsuruda KM, Larsen M, Román M, Hofvind S. Cumulative risk of a false-positive screening result: A retrospective cohort study using empirical data from 10 biennial screening rounds in BreastScreen Norway. *Cancer* 2022;**128**(7):1373-80.
43. Spagnoli L, Navaro M, Ferrara P, Del Prete V, Attena F. Online information about risks and benefits of screening mammography in 10 European countries: An observational Web sites analysis. *Medicine* 2018;**97**(22):e10957.
44. Solbjør M, Willis K. Informed choice and nudging in mammography screening: A discourse analysis of Australian and Scandinavian webpages. *Science, Technology and Society* 2021;**26**(1):64-80.
45. Tsuruda KM, Veierød MB, Houssami N, Waade GG, Mangerud G, Hofvind S. Women's conceptual knowledge about breast cancer screening and overdiagnosis in Norway: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;**11**(12):e052121.