

Mammografiprogrammet – tidligere, i dag og i fremtiden

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

1) Mammografiseksjonen, Kreftregisteret, Oslo, Norge

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

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

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

SAMMENDRAG

Mammografiprogrammet (engelsk: BreastScreen Norway) er det offentlige screeningprogrammet for brystkreft i Norge. Det startet som et pilotprosjekt i 1995 og ble gradvis landsdekkende frem til 2005. Programmet inviterer alle kvinner i alderen 50-69 år til mammografiscreening hvert annet år. Kreftregisteret har det administrative ansvaret for Mammografiprogrammet, mens screening skjer ved 30 screeningenheter knyttet til 17 spesialiserte brystsentre som har ansvar for diagnostikk, behandling og oppfølging. Mammografiprogrammet støtter seg på kunnskapsbaserte europeiske retningslinjer og anbefalinger. Programmet er stadig gjenstand for debatt, spesielt når det kommer til anslag for reduksjon i brystkreftdødelighet og overdiagnostikk, samt om kvinnene som inviteres tilbys tilstrekkelig informasjon til å ta et informert valg om deltagelse. Mammografiprogrammet har høy oppslutning, om lag 75% av de inviterte møter. Andelen som tilbakekalles etter screening er om lag 3,5%, mens andelen som får diagnostisert brystkreft på bakgrunn av funn på screeningbildene er rundt 0,6% av alle screenede. Målet med Mammografiprogrammet er å redusere dødeligheten av brystkreft gjennom tidlig diagnostikk. Det er også et mål å vedlikeholde og videreutvikle kvaliteten i programmet, og samtidig øke fordelene og redusere ulempene ved deltagelse. Gjennom studier undersøkes blant annet bruken av nye screeningteknikker som tomosyntese, og muligheter innenfor vurdering av mammografibilder med bruk av kunstig intelligens. Programmet ser også fremover med tanke på utvidelse av målgruppen og mer persontilpasset screening. Alle endringer i Mammografiprogrammet vil og bør være basert på tilgjengelig kunnskap og forskning.

Holen ÅS, Mangerud G, Hofvind S. **BreastScreen Norway – past, present, and future.** *Nor J Epidemiol* 2022; 30 (1-2): 61-68.

ENGLISH SUMMARY

BreastScreen Norway targets women aged 50 to 69 years for mammography screening every other year. The program started as a pilot project in 1995, was gradually expanded and became nationwide from 2005. Internationally, the history of mammography screening started in the early 1960s, when the first randomized trial in New York began. At that time, breast cancer patients had poor survival. Now, more than 50 years later, organized mammography screening is a highly evaluated and quality assured health care service in Norway and internationally. In Norway, an essential part of building the nationwide screening program was the establishment of specialized breast centers, with a focus on efficient workflow, centralized professional competence, and multidisciplinary teamwork. Another key factor in the program is the invitation system, which is based on personal invitations with scheduled appointments automatically sent to all women in the target group. The invitation system facilitates regular participation regardless of where women live. The Norwegian model for breast screening is based on a centralized database and a shared IT system, which creates distinct opportunities for communication, quality assurance, and research. This ensures complete data and individual follow-up, and has been a successful model that is quite unique internationally. It is well known that the concept of mammography screening has spurred debates about its potential benefits and harms during the past decades, especially related to reduced breast cancer mortality and overdiagnosis, and the ethical question whether invited women are offered sufficient information to make an informed choice about participation. In recent years, international publications have strengthened the evidence for mammography screening. BreastScreen Norway relies on evidence-based European guidelines and recommendations, which conclude that there is sufficient evidence to support the benefits of mammography screening for women aged 50-69. BreastScreen Norway has a high attendance with an annual participation rate of 75%. The proportion of women recalled for further assessment is about 3.5%, while the rate of screen-detected cancer due to suspicious findings on mammography is around 0.6% of all screened. The main goal of BreastScreen Norway is to reduce breast cancer mortality through early detection. Another goal is to maintain and further develop the quality of the program, increase the benefits and reduce the harms of participating in the program. Through studies, the use of new screening methods, such as tomosynthesis, and new methods for assessing screening mammograms using artificial intelligence, are investigated. Important future perspectives of the program are related to expanding the age group and personalized screening. Changes in the program will and should be evidence-based and extensive research is needed to fill knowledge gaps before actions can be taken.

MAMMOGRAFISCREENING I NORGE

Oppstarten

Internasjonalt startet historien til mammografiscreeningen i New York på 1960-tallet med den første randomiserte kontrollerte studien (1). En nasjonal diskusjon om organisert mammografiscreening for brystkreft startet i Norge på 1980-tallet etter publiseringen av resultater fra en svensk randomisert kontrollert studie som antydte at mammografiscreening reduserte dødeligheten av brystkreft (2). Det ble reist kritiske spørsmål til disse resultatene, samtidig som de ble bekreftet av flere andre internasjonale studier. I 1985 etablerte Helsedirektoratet en arbeidsgruppe for å evaluere mulige fordeler, ulemper og kostnader ved å innføre mammografiscreening i Norge (3-6).

Det ble ikke utført noen randomiserte kontrollerte studier i Norge, men arbeidsgruppen publiserte en rapport i 1987 basert på resultater fra studier fra andre land, og anbefalte at det skulle innføres mammografiscreening for kvinner i alderen 50-74 år hvert annet år (7). I 1989 ble det avholdt en konsensuskonferanse, som frarådet å starte organisert screening inntil nyere resultater fra de svenske studiene var publisert. Helsedirektoratets arbeidsgruppe publiserte en oppdatert rapport i 1990, der anbefalingen om innføring av mammografiscreening ble opprettholdt, med en korrigering av aldergruppen til 50-69 år. I 1991 fikk Helsedirektoratet 5 millioner kroner til planlegging og initiering av offentlig tilgjengelig mammografiscreening av Kreftforeningen. Året etter ble Helsedirektoratet bedt av Helse- og omsorgsdepartementet om å skissere konkrete planer for mammografiscreening i ett eller flere fylker. Denne planen ble levert høsten 1992.

Pilotprosjektet

Til tross for planene fra 1992, ønsket Helse- og omsorgsdepartementet tilleggsinformasjon knyttet til organisatoriske, tekniske og økonomiske ressurser ved en innføring av organisert mammografiscreening. En referansegruppe ble derfor dannet i 1993 for å undersøke spørsmålene og planlegge et pilotprosjekt for organisert mammografiscreening. Året etter leverte referansegruppen sin rapport. Planen deres ble godkjent, og det ble bevilget om lag 25 millioner kroner over statsbudsjettet til å gjennomføre et fireårig pilotprosjekt hvor hovedmålet var å identifisere metoder for innføring av mammografiscreening som med rimelighet kunne forventes å redusere dødeligheten av brystkreft. Det sekundære målet var å vurdere de organisatoriske, tekniske og økonomiske behovene knyttet til brystkreftscreening i pilotfylkene og å kartlegge behovene til et landsomfattende program (8).

Fylkene Rogaland, Hordaland og Akershus ble i utgangspunktet valgt ut til pilotprosjektet. Kort tid senere ble også Oslo inkludert. Det første fylket, Rogaland, startet opp i november 1995, Hordaland og Oslo i januar 1996, og Akershus i februar 1996. Planen var at pilotprosjektet skulle vare i fire år (to screeningrunder),

men i 1998, etter kun én screeningrunde, vedtok Stortinget å innføre et landsdekkende program så snart nødvendig personell var tilgjengelig. For dette formålet ble det i statsbudsjettet for 1998 gitt en økt bevilgning til mammografiscreening på 20 millioner kroner til å utvide screeningtjenestene til ytterligere fire fylker. Nye fylker sluttet seg til programmet gjennom en søknadsprosess til Kreftregisteret, som samarbeidet tett med Helse- og omsorgsdepartementet. Utvidelsen av programmet fortsatte gradvis på denne måten fram til Mammografi-programmet ble landsdekkende i 2004/2005.

Mammografiprogrammet i dag

Mammografiprogrammet er det offentlige screeningprogrammet for brystkreft i Norge. Programmet inviterer alle kvinner i alderen 50 til 69 år til mammografiscreening hvert annet år. Kreftregisteret administrerer programmet, herunder planlegging, utforming og formidling av informasjon, utsending av invitasjoner og svarbrev, utvikling og drift av IT-løsninger, samt innsamling og registrering av data, mens helseforetakene utfører screening og oppfølgende undersøkelser, diagnostikk og behandling, samt kvalitetskontroll av egen virksomhet. Dataene som samles inn i screeningprogrammet brukes til evaluering og kvalitetssikring av programmet, samt forskning. Kreftregisteret har det overordnede ansvaret for kvalitetssikring, forbedring og utvikling av programmet.

En essensiell del av etableringen av Mammografi-programmet var opprettelsen av spesialiserte brystsentre, med fokus på effektiv arbeidsflyt, sentralisert kompetanse og tverrfaglig samarbeid. Screeningundersøkelsen, tyding av mammografibildene, videre oppfølging og behandling skjer ved 17 brystsentre og 30 tilknyttede screeningenheter (26 stasjonære enheter og fire mammografibusser). Digital mammografi har vært benyttet ved alle screeningenheter og brystsentre siden 2011.

En annen nøkkelfunksjon i Mammografi-programmet er invitasjonssystemet, der kvinnene automatisk får tilsendt invitasjoner med oppgitt tid og sted for undersøkelsen hvert annet år. Dette muliggjør regelmessig screening for alle kvinner i målgruppen, uavhengig av hvor i landet man bor. Det er frivillig å benytte seg av tilbudet. Kvinner som ikke benytter timen, og heller ikke takker nei til å få invitasjoner, får et nytt tilbud fem til seks uker etter oppsatt time, med mulighet for å bestille time selv. Neste invitasjon kommer 24 måneder senere.

Kreftregisteret er ansvarlig for å sende ut informasjon sammen med invitasjonen til kvinner i målgruppen for Mammografi-programmet. Hovedformålet er å gi kvinnene balansert informasjon om mammografiscreening slik at de kan ta et informert valg om å delta i programmet. I tillegg skal informasjonen gi praktiske opplysninger om undersøkelsen.

Kvinnene som velger å benytte seg av invitasjonen gjennomgår en mammografiundersøkelse hvor det tas to bilder av hvert bryst (front- og skråprosjeksjon).

Mammografibildene tydes uavhengig av to radiologer. De aller fleste undersøkelsene tydes negativt (det vil si at det ikke er tegn til brystkreft) av begge radiologer, og kvinnene inviteres til ny screeningundersøkelse to år senere. Dersom en eller begge radiologer ser noe mistenkelig på bildene, blir undersøkelsen diskutert på et konsensumøte med to eller flere radiologer. Der bestemmes det om kvinnen skal tilbakekalles eller ikke. Ved en tilbakekalling undersøkes kvinnen på nytt med mammografi i tillegg til ultralyd, og i noen tilfeller tas det biopsi. På bakgrunn av undersøkelsene avgjøres det om kvinnen får diagnosen brystkreft eller ikke. Kvinner med brystkreft får tilbud om behandling og oppfølging ved sitt lokale brystsen-ter.

Retningslinjer og anbefalinger

Brystkreftscreening regnes som sekundær forebygging. Det vil si at målsettingen er å oppdage brystkreft i et tidlig stadium og dermed gi tidligere og mer skånsom behandling som kan gi færre bi- og seneffekter, og redusere dødeligheten av sykdommen. Mammografi er anbefalt screeningteknikk og den eneste screeningmetoden som er vist å redusere dødeligheten av brystkreft (9).

The European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) har som mål å sikre og harmonisere kvaliteten på brystkrefttjenester på tvers av europeiske land på bakgrunn av kunnskapsbaserte retningslinjer (10). Et av målene til ECIBC er å utvikle europeiske retningslinjer for screening og diagnostikk av brystkreft. Basert på systematisk gjennomgang av tilgjengelig dokumentasjon for mammografiscreening anbefaler de å screene kvinner i alderen 50-69 år ved bruk av digital mammografi hvert annet år gjennom et organisert screeningprogram.

Verdens helseorganisasjons kreftforskningsinstitutt (IARC) har i sin Handbook of Cancer Prevention konkludert med at det finnes tilstrekkelig bevis for at screening med mammografi av kvinner i alderen 50-69 år reduserer dødeligheten av brystkreft (9). Dette er basert på randomiserte kontrollerte studier av effekt ved mammografiscreening, og observasjonsstudier der nytteverdien er vurdert både blant de som inviteres til og de som deltar i organisert mammografiscreening.

De faglige retningslinjene for Mammografi-programmet, Kvalitetsmanualen, baserer seg på europeiske retningslinjer og anbefalinger (11). Den første manualen ble publisert i 1996, og det foretas regelmessige revisjoner og oppdateringer. I senere tid har utvalgte kapitler blitt revidert. Ytterligere revisjoner er under arbeid.

Gjenstand for debatt

På tross av kunnskapsbaserte anbefalinger som grunnlag for Mammografi-programmet, er mammografiscreening stadig gjenstand for debatt. Diskusjonene om nytteverdien er blant annet knyttet til anslagene for hvor mange liv som reddes, hvor mange kvinner som blir "overdiagnostiserte", og om kvinnene tilbys tilstrekke-

lig informasjon om mammografiscreening til å kunne ta et informert valg om deltagelse.

Hovedmålsettingen til Mammografi-programmet er å redusere dødeligheten av brystkreft blant kvinnene som inviteres. Dødelighetsreduksjon kan beregnes blant dem som inviteres til screening, eller blant dem som har deltatt minst én gang (12). Ulike beregninger har blitt gjort med data fra Mammografi-programmet og resultatene har variert fra 10% til 43% reduksjon i brystkreftspesifikk dødelighet (13-16). En nylig studie fra Mammografi-programmet fant at invitasjon til screening reduserte brystkreftdødeligheten med 20% blant kvinner i alderen 50 år eller eldre, og med 25% blant kvinner i screeningalder, i perioden 1977-2014 (17). I tillegg fant studien en dødelighetsreduksjon på 23% blant kvinner 50 år eller eldre, og på 17% blant kvinner i screeningalder, som kunne tilskrives bedret behandling i den samme tidsperioden. Mammografiscreening har blitt kritisert for å kun ha marginal effekt på reduksjonen i totaldødelighet (18). Siden det er om lag 600 kvinner som dør av brystkreft i Norge hvert år, er det ikke å forvente at reduksjon i brystkreftdød vil påvirke de totale dødelighetstallene, som er på mer enn 20 000 kvinner per år (19).

Mammografi-programmet kritiseres også for at tidligdiagnostikk fører til overdiagnostikk. IARC definerer overdiagnostikk i mammografiscreening som brystkreft som ikke ville blitt diagnostisert i pasientens levetid dersom screening ikke hadde funnet sted (9). Overdiagnostiserte svulster kan betraktes som «sovende» eller så saktevoksende at de aldri ville blitt symptomgivende. Problemet per i dag er at det ikke finnes metoder som på diagnosetidspunktet kan forutsi svulstens fremtidige vekst dersom den ikke ble behandlet. Omfanget av overdiagnostikk kan anslås ved beregninger basert på ulike antakelser. Som ved dødelighetsberegninger, krever dette individdata og lang oppfølgingstid. På grunn av mangelen på konsensus om optimale metoder for beregning og derav følgende variasjon i resultatene, er det vanskelig å fastslå nøyaktig omfanget av overdiagnostisering ved mammografiscreening generelt, og i Mammografi-programmet. Disse utfordringene er beskrevet og forklart i en rekke artikler de siste årene (20,21). Norges forskningsråd understreket også den store usikkerheten i beregningen av overdiagnostikk i sin uavhengige rapport om Mammografi-programmet fra 2015, og konkluderte med et anslag mellom 15-20% blant de inviterte kvinnene, som ble fulgt fra første invitasjon til de var 79 år (22). Senere studier har benyttet andre beregningsmetoder, og viser lavere estimater (23,24).

I moderne screeningprogrammer for brystkreft verdsettes kvinners autonomi i stor grad og man ønsker å støtte kvinnens mulighet til å gjøre et informert valg om å delta i mammografiscreening eller ikke. Europeiske retningslinjer anbefaler screeningprogrammer å gi informasjon om fordeler og ulemper ved screening (10). Det finnes derimot ingen konsensus for hvordan man

best informerer kvinnene som inviteres til screening. Mammografiprogrammet har blitt kritisert for å gi utilstrekkelig eller ubalansert informasjon i sine informasjonsbrosjyrer (25). Informasjonen som gis til målgruppen i Mammografiprogrammet, har utviklet seg gjennom årene, og er blitt revidert flere ganger for å reflektere ny kunnskap og bevissthet omkring fordeler og ulemper ved mammografiscreening. I forbindelse med revisjon av informasjonsmaterialet ble kvinner i målgruppen invitert til fokusgrupper for å gi tilbakemeldinger og innspill på informasjonsmaterialet (26). Dagens informasjonsmateriale ble utviklet på bakgrunn av prinsippet om nivådelte informasjon. På den måten blir den viktigste informasjonen presentert for alle i invitasjonsbrevet, mens mer utdypende informasjon kan fås ved å gå inn på Kreftregisterets hjemmeside (27). Kreftregisteret jobber kontinuerlig med å informere kvinnene i målgruppen til programmet på best mulig måte.

RESULTATER

Prosessindikatorer

Årlig møter om lag 75% av kvinnene som inviteres til screening i Mammografiprogrammet etter ordinær invitasjon eller påminnelse (28). En høyere andel av eldre kvinner deltar sammenlignet med yngre kvinner. Kvinner som har vært invitert tidligere har høyere oppmøte enn de som inviteres for første gang. Andelen som tilbakekalles etter screening ligger på rundt 3,5%, men varierer fra 7,4% blant førstegangsscreenede til 2,6% blant dem som har møtt tidligere.

Andelen som får diagnostisert brystkreft på bakgrunn av screeningundersøkelsen har ligget stabilt på om lag 0,6% siden oppstarten av Mammografiprogrammet (28). Av kvinner som møter til screening er det noen som får påvist brystkreft mellom to screeningrunder, diagnostisert på bakgrunn av symptomer. Dette kalles intervallkreft og er en uunngåelig del av et screeningprogram. Andelen intervallkreft er på om lag 0,18%, og utgjør om lag 23% av alle brystkrefttilfeller diagnostisert blant dem som deltar.

Positiv prediktiv verdi (PPV) i mammografiscreening sier noe om hvor mange av dem som tilbakekalles (PPV-1) og av dem som gjennomgår en biopsi (PPV-3) som har brystkreft. I Mammografiprogrammet får om lag 19% av dem som tilbakekalles, diagnosen brystkreft, mens om lag 44% av dem som gjennomgår en biopsi, diagnostiseres med sykdommen (28). Både PPV-1 og PPV-3 er lavere for kvinner som møter for første gang sammenlignet med kvinner som har møtt tidligere.

Falskt positivt screeningresultat

Falskt positive screeningsresultater er en uunngåelig og allment anerkjent ulempe forbundet med mammografiscreening. Dette skjer når en kvinne blir tilbakekalt på grunn av mistenkelige funn på screening, men resultatet er negativt for brystkreft (det vil si at kvinnen ikke har

brystkreft). I en studie fra Mammografiprogrammet, blant kvinner som deltok i programmet ti ganger (maksimalt antall invitasjoner), opplevde 11,3% minst ett falskt positivt resultat etter tilleggsundersøkelser med eller uten biopsi, mens 3,3% opplevde minst ett falskt positivt resultat som involverte en biopsi (29). Andelen kvinner som opplevde falskt positive resultater var høyere ved første invitasjon sammenlignet med senere invitasjoner. Den kumulative risikoen for å oppleve ett falskt positivt resultat, med eller uten biopsi, hvis man deltar i Mammografiprogrammet ti ganger, var på om lag 18%, det vil si 1 av 5 kvinner. For kvinner som fikk utført en biopsi, var andelen 1 av 20.

Livskvalitet

Kvinner som diagnostiseres med brystkreft kan oppleve et bredt spekter av komplikasjoner og senskader forbundet med behandlingen. Dette kan igjen påvirke langsiktig livskvalitet (30). Brystkreft oppdaget ved screening har ofte en mindre diameter og har sjeldnere spredd seg til andre deler av kroppen enn brystkreft oppdaget på grunn av symptomer (31). En ny studie fra Mammografiprogrammet fant at kvinner som har hatt brystkreft, rapporterer høyere livskvalitet i årene etter diagnose hvis de fikk sykdommen påvist gjennom mammografiscreening enn hvis brystkreften ble oppdaget på grunn av symptomer (32). Årsaken er trolig mindre omfattende behandling, i tillegg til at kvinner som deltar i screening oftere har høyere helsebevissthet og sunnere livsstil enn kvinner som ikke deltar.

Kostnader

Mammografiprogrammet genererer ulike typer kostnader – til administrasjon av programmet, drift av screeningenheter og -busser, screeningundersøkelser og diagnostikk, samt lagring og behandling av mammografibilder og resultater. Tidlig diagnostikk av brystkreft gjennom screening kan også påvirke kostnadene gjennom mindre omfattende og muligens mindre kostbar behandling, mens overdiagnostisert brystkreft kan øke kostnadene sammenlignet med en situasjon uten screening.

Ifølge Forskningsrådets evaluering fra 2015 er balansen mellom kostnader og nytteverdi i Mammografiprogrammet innenfor det nivået helsemyndighetene definerer som akseptabelt for helsetjenester i et samfunns-perspektiv (22). I studiene som er lagt til grunn for evalueringen, var kostnadene høyere ved intervallkreft og brystkreft blant kvinner som ikke deltok eller ikke hadde blitt invitert til screening, sammenlignet med brystkreft oppdaget på screening. Kostnadene var også avhengig av sykdommens stadium ved diagnose, med høyere kostnader ved mer avansert sykdom.

FREMTIDEN

Mammografiprogrammet skal være et fremtidsrettet screeningprogram som hele tiden jobber for å forbedre tilbudet til kvinnene. Fremtiden for mammografi-

screening handler like mye om økt sensitivitet og spesifisitet som effektivitet, gjennom nye metoder og prosedyrer.

Nye metoder

Tomosyntese ble på starten av 2010-tallet lovet en lysende fremtid i mammografiscreening. Ved tomosyntese beveger røntgenrøret seg i en bue over brystet under billedtakingen, og bildene rekonstrueres deretter slik at man får en tredimensjonal fremstilling av brystet. Ikke-randomiserte studier viste en økt deteksjonsrate av brystkreft når man screenet med tomosyntese i kombinasjon med digital mammografi (33-36). Mammografi-programmet var tidlig ute med å teste den nye teknikken i screening, først gjennom Oslo Tomosynthesis Screening Trial (OTST) (37) etterfulgt av Oslo, Vestre Viken og Vestfold-studien (OVVV) (38), og til slutt med den randomiserte kontrollerte studien Tomosyntesestudien i Bergen (To-Be) (39). I begge Oslo-studiene ble det funnet høyere rate av screeningoppdaget kreft blant de som ble screenet med tomosyntese (36, 37). I To-Be-studien ble kvinnene randomisert til screening med tomosyntese i kombinasjon med syntetisk mammografi (rekonstruert fra snittbildene fra tomosyntese) eller digital mammografi. Resultatene viste at andelen screeningoppdaget brystkreft ikke var høyere blant kvinner screenet med tomosyntese sammenlignet med digital mammografi (39). Screening med tomosyntese versus digital mammografi påvirket heller ikke andelen intervallkrefttilfeller eller brystkreft i neste screeningrunde (40).

I de europeiske retningslinjene foreslås det at organiserte screeningprogrammer for brystkreft kan benytte enten tomosyntese eller digital mammografi alene, men ikke i kombinasjon (10). Anbefalingen er derimot gitt med visse forbehold da kunnskapsgrunnlaget er noe mangelfullt, spesielt med tanke på intervallkreft og langtids effekter som dødelighet og sykdom.

Et skifte fra digital mammografi til tomosyntese vil blant annet føre til økte kostnader knyttet til screening, både med tanke på innkjøp av utstyr, men også økt undersøkelsestid, tydetid og datalagring (41).

Ikke-bildebaserte metoder

Bruk av ikke-bildebaserte metoder har blitt undersøkt med tanke på tidlig oppdagelse og evne til å forutsi prognose ved brystkreft. Enzymer og proteiner i blod eller spytt kan være markører for endringer i brystet, og kan trolig erstatte digital mammografi som screeningverktøy en gang i fremtiden. Flere brystsentre har tatt og/eller tar del i studier rettet mot å undersøke mulige markører i blod for å kunne forutsi eller identifisere brystkreftceller. Studier med analyse av spytt er også satt i gang i Norge, men så vidt vi vet, finnes det ingen publikasjoner på dette.

Utvidede aldersgrupper

I Mammografi-programmet screenes kvinner i alderen 50-69 år hvert annet år. Dette er i tråd med europeiske

retningslinjer og anbefalinger (9,10). Europeiske retningslinjer åpner også for å screene yngre og eldre kvinner, men forslaget er gitt med visse forbehold på bakgrunn av kun moderat sikkerhet i bevisene som er lagt til grunn. Diskusjoner om utvidelse av aldersgruppen som inviteres til Mammografi-programmet pågår, og Helsedirektoratet har fått i oppgave fra Helse- og omsorgsdepartementet å utrede saken.

Kunstig intelligens

Å tyde mammografibilder fra screening er ikke maskinelt eller automatisert arbeid, men krever betydelige ressurser i form av spesialiserte radiologer. I Mammografi-programmet benyttes uavhengig dobbelttyding, det vil si at det er to radiologer som vurderer alle screeningbildene. Utfallet av dette tidkrevende arbeidet er at mer enn 90% av alle mammografiundersøkelser i programmet er negative for brystkreft. Samtidig er ikke radiologer ufeilbarlige, og falskt negative tilfeller har blitt identifisert i retrospektive regraninger. Det vil si at svulsten var synlig når man i ettertid gikk tilbake og så på gamle bilder. I tillegg er det kostnader knyttet til falskt positive screeningundersøkelser og påfølgende tilleggsundersøkelser, samt at dette kan skape unødvendig, men forbigående uro og engstelse hos kvinnene som deltar.

De siste årene har det vært reist spørsmål om kunstig intelligens og maskinlæring kan anvendes i mammografiscreening. Maskinlæringsalgoritmer kan ved hjelp av dyp læring trenes opp ved bruk av store mengder mammografibilder til å skille mellom normalt vev og sykt vev, og på den måten skille mellom negative undersøkelser, uten kreft, og undersøkelser med mistenkelige tegn på brystkreft. Frem til i dag har dokumentasjonen på kvaliteten av maskinlæring i mammografiscreening vært basert på retrospektive studier. Disse har vist at maskinlæringsalgoritmer presterer like bra som en enkelt radiolog i å oppdage brystkreft ved screening, med et høyt tilleggs-potensial for å oppdage krefttilfeller som radiologer overser (42,43). Brukt sammen med radiologen, som et hjelpeverktøy, har maskinlæring forbedret ytelsen til radiologene (44-46). Bruk av maskinlæring kan derved komme til å redusere arbeidsmengden for radiologene, og samtidig øke sensitiviteten og spesifisiteten i screeningprogrammet.

Mammografi-programmet er nå i gang med flere studier som undersøker bruken av kunstig intelligens og maskinlæring. I prosjektet *Maskinlæring i Mammografi-programmet* utvikler Mammografi-programmet i samarbeid med Norsk regnesentral en algoritme som bruker kunstig intelligens for å lære å gjenkjenne komplekse mønstre i mammografibildene og ta selvstendige beslutninger. Målet er å kunne identifisere 70% av alle screeningundersøkelsene som er negative ved hjelp av automatisk bildeanalyse. De resterende 30% vil måtte tydes på vanlig måte, med to radiologer. En slik metode vil kunne frigjøre radiologressurser som kan brukes på kvinner der det er mistanke om brystkreft.

Mammografi-programmet har også igangsatt retro-

spektive studier der algoritmer utviklet av kommersielle leverandører benyttes for å teste ytelsen i et organisert screeningprogram med tilgang til store mengder billedata. Hensikten er å opparbeide kunnskap om evnen maskinlæring har til å oppdage brystkreft i et screeningprogram, både med digital mammografi og tomosyntese, og undersøke om maskinlæringssystemer kan være like gode eller bedre til å påvise brystkreft enn radiologene har vist seg å være. Håpet er at slike prosjekter kan berede grunnen for en randomisert, kontrollert studie av maskinlæring til tyding av screeningbilder i Mammografiprogrammet.

Persontilpasset screening

På samme måte som kvinner er ulike, er svulster i brystene ulike. Noen svulster kan være klart synlige i mammografisk fettrike eller tette bryster, mens andre kan gjemme seg i tett kjertelvev eller ikke være synlige på mammografi i det hele tatt. Det er muligens ikke slik at den nåværende "one-size fits all"-tilnærmingen, med samme screeningintervall og undersøkelsesteknikk, er ideell for alle kvinnene som deltar i mammografiscreening. Stratifisering av screeningpopulasjonen basert på risikofaktorer har derfor vært mye diskutert det siste tiåret som en metode for å øke fordelene og redusere ulempene ved deltakelse. Ulike strategier har blitt foreslått (47-50), og blant annet har en kartlegging av kvinners risikofaktorer før det settes opp individuelle screeningplaner blitt presentert som en strategi for mer persontilpasset screening. En slik fremgangsmåte vil resultere i ulike screeningplaner for kvinner, der for eksempel noen må gjennom årlig screening ved bruk av ulike eller flere undersøkelsesteknikker, mens andre kan screenes med kun mammografi hvert tredje år. Regelmessig gjennomgang av planene vil være nødvendig fordi utbredelsen og betydningen av risikofaktorer kan endres over tid, for eksempel bruk av hormonbehandling eller mammografisk tetthet. Det er

viktig at alle praktiske aspekter ved slik persontilpassing identifiseres, vurderes og standardiseres før det settes i verk.

The European Society of Breast Imaging (EUSOBI) anbefaler nå at kvinner med mammografisk ekstremt tette bryst tilbys screening med MR fremfor mammografi (51). De anbefaler også at kvinner opplyses om sin mammografiske tetthet ved screening. Kvinner med mammografisk ekstremt tette bryst har en økt risiko for at deres brystkreft oppdages sent, og mammografi vurderes til å ikke være et godt nok tilbud til disse kvinnene. EUSOBI mener at screening med MR er en kostnadseffektiv metode som muliggjør en viktig reduksjon i brystkreftdødelighet for disse kvinnene.

Det gjenstår betydelige organisatoriske og praktiske utfordringer som må løses før organisert toårig mammografiscreening kan endre kurs. Dessuten trengs et sterkere kunnskapsgrunnlag enn vi har i dag, for å sikre at persontilpasset screening er faglig og etisk forsvarlig, slik at kvinnene får et tilsvarende eller bedre screeningtilbud enn det de har i dag.

OPPSUMMERING

Målet med Mammografiprogrammet er å redusere dødeligheten av brystkreft gjennom tidligdiagnostikk, og å gi mer skånsom behandling til kvinnene som diagnostiseres ved screening. Det er også et mål å vedlikeholde og videreutvikle kvaliteten i programmet, samtidig som fordelene økes og ulempene reduseres ved deltagelse. Programmet står overfor flere utfordringer med nye screeningteknikker, kunstig intelligens, deteksjon og behandling av saktevoksende, asymptomatiske svulster, persontilpasset screening og behandling. Alle endringer i programmet vil og bør være basert på kunnskap, og omfattende forskning er nødvendig for å fylle kunnskapshull før endringer iverksettes.

REFERANSER

1. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997(22):27-30.
2. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1(8433):829-32.
3. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39(6 Suppl):2772-82.
4. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971;215(11):1777-85.
5. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982;69(2):349-55.
6. Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet* 1984;1(8388):1222-4.
7. Reitan JB. Mammografiscreening i Norge: masseundersøkelse for brystkreft. Oslo: Universitetsforlaget, 1987.
8. Ertzaas A, Hofvind S, Thoresen S. Mammografiprogrammet i Norge: Evaluering av Prøveprosjektet 1996-2000. Krefregisterets forskningsrapport 2-2000.

9. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. IARC Handbook of Cancer Prevention. Breast Cancer Screening. Lyon, Frankrike: IARC Press, 2015.
10. European Commission Joint Research Centre. Manual for breast cancer services : European quality assurance scheme for breast cancer services. Janusch-Roi A, Neamțiu L, Dimitrova N, Mansel R, Uluturk A, Garcia Escribano M, et al., eds. Publications Office of the European Union, 2021.
11. Kvalitetsmanual i Mammografiprogrammet. Oslo: Kreftregisteret (updated 17.12.2021). Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Mammografiprogrammet/Kvalitet/>. Cited 01.07.2022.
12. Sedgwick P. Intention to treat analysis versus per protocol analysis of trial data. *BMJ* 2015;**350**:h681.
13. Weedon-Fekjær H, Romundstad PR, Vatten LJ. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ* 2014;**348**:g3701.
14. 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.
15. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;**363**(13):1203-10.
16. Olsen AH, Lynge E, Njor SH, Kumle M, Waaseth M, Braaten T, et al. Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int J Cancer* 2013;**132**(1):208-14.
17. Sebuødegård S, Botteri E, Hofvind S. Breast cancer mortality after implementation of organized population-based breast cancer screening in Norway. *J Natl Cancer Inst* 2019:djz220.
18. Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *BMJ* 2017;**359**:j5224.
19. Statistisk sentralbyrå: Døde (cited 20.06.2022). Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/dode>.
20. Bulliard JL, Beau AB, Njor S, Wu WY, Procopio P, Nickson C, Lynge E. Breast cancer screening and overdiagnosis. *Int J Cancer* 2021;**149**(4):846-53.
21. 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.
22. Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program – Final report. Oslo: The Research Council of Norway, 2015.
23. Lund E, Nakamura A, Thalabard JC. No overdiagnosis in the Norwegian Breast Cancer Screening Program estimated by combining record linkage and questionnaire information in the Norwegian Women and Cancer study. *Eur J Cancer* 2018;**89**:102-12.
24. Falk RS, Hofvind S. Overdiagnosis in mammographic screening because of competing risk of death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;**25**(5):759-65.
25. Hofmann B. Informing about mammographic screening: Ethical challenges and suggested solutions. *Bioethics* 2020;**34**(5):483-92.
26. Hofvind S, Mangerud G, Ertzaas A. Prosjektrapport: revisjon av informasjonsmateriellet i Mammografi-programmet. Oslo: Kreftregisteret, 2019.
27. Mammografiprogrammet – Informasjonsmaterieell. Oslo: Kreftregisteret (updated 18.10.2021). Available from: <https://www.kreftregisteret.no/screening/mammografiprogrammet/informasjonsmaterieell/>. Cited 01.07.2022.
28. Bjørnson EW, Holen ÅS, Sagstad S, Larsen M, Thy J, Mangerud G, et al. BreastScreen Norway: 25 years of organized screening. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022.
29. 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.
30. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surgery* 2014;**149**(3):267-74.
31. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G, Gad A, Grontoft O, South MC, et al. Breast screening, prognostic factors and survival – results from the Swedish two county study. *Br J Cancer* 1991;**64**(6):1133-8.
32. Moshina N, Falk RS, Botteri E, Larsen M, Akslen LA, Cairns JA, et al. Quality of life among women with symptomatic, screen-detected, and interval breast cancer, and for women without breast cancer: a retrospective cross-sectional study from Norway. *Qual Life Res* 2022;**31**(4):1057-68.
33. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncology* 2013;**14**(7):583-9.
34. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fanto C, Ostillo L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncology* 2016;**17**(8):1105-13.

35. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol* 2013;**23**(8):2061-71.
36. Zackrisson S, Lång K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Förnvik D, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncology* 2018;**19**(11):1493-503.
37. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;**267**(1):47-56.
38. Hofvind S, Hovda T, Holen AS, Lee CI, Albertsen J, Bjørndal H, et al. Digital breast tomosynthesis and synthetic 2D mammography versus digital mammography: Evaluation in a population-based screening program. *Radiology* 2018;**287**(3):787-94.
39. Hofvind S, Holen AS, Aase HS, Houssami N, Sebuødegård S, Moger TA, et al. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncology* 2019;**20**(6):795-805.
40. Hofvind S, Moshina N, Holen AS, Danielsen AS, Lee CI, Houssami N, et al. Interval and subsequent round breast cancer in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography screening. *Radiology* 2021;**300**(1):66-76.
41. Moger TA, Swanson JO, Holen AS, Hanestad B, Hofvind S. Cost differences between digital tomosynthesis and standard digital mammography in a breast cancer screening programme: results from the To-Be trial in Norway. *Eur J Health Econ* 2019;**20**(8):1261-9.
42. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 2020;**577**(7788):89-94.
43. Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, Broeders M, Gennaro G, Clauser P, et al. Stand-alone artificial intelligence for breast cancer detection in mammography: comparison with 101 radiologists. *J Natl Cancer Inst* 2019;**111**(9):916-22.
44. Rodriguez-Ruiz A, Krupinski E, Mordang JJ, Schilling K, Heywang-Köbrunner SH, Sechopoulos I, et al. Detection of breast cancer with mammography: effect of an artificial intelligence support system. *Radiology* 2019;**290**(2):305-14.
45. Conant EF, Toledano AY, Periaswamy S, Fotin SV, Go J, Boatsman JE, et al. Improving accuracy and efficiency with concurrent use of artificial intelligence for digital breast tomosynthesis. *Radiol Artif Intell* 2019;**1**(4):e180096.
46. Schaffter T, Buist DSM, Lee CI, Nikulin Y, Ribli D, Guan Y, et al. Evaluation of combined artificial intelligence and radiologist assessment to interpret screening mammograms. *JAMA Network Open* 2020;**3**(3):e200265.
47. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011;**155**(1):10-20.
48. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, Sawyer SD, Thompson CK, Stover Fiscalini A, et al. Breast cancer screening in the precision medicine era: risk-based screening in a population-based trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;**109**(5).
49. Esserman LJ. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. *NPJ Breast Cancer* 2017;**3**:34.
50. Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based breast cancer screening: implications of breast density. *Med Clin North Am* 2017;**101**(4):725-41.
51. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero J, Clauser P, Fallenberg EM, et al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol* 2022;**32**(6):4036-45.