

Baggrundsnotat - datagrundlag for tal anvendt i pjecen: "Tilbud om screening for brystkræft"

I dette dokument redegøres for det datagrundlag, som er anvendt i Sundhedsstyrelsens patientrettede informationspjece "Tilbud om screening for brystkræft".

Pjecen er udarbejdet af Sundhedsstyrelsen, og er testet via et eksternt kommunikationsbureau, som har præsenteret pjecen for kvinder i en alder, der afspejler målgruppen for screeningsprogrammet, samt interviewet dem om deres forståelse af den.

Det har været hensigten, i videst muligt omfang, at anvende tal fra det danske brystkræftscreeningsprogram i informationspjece. Antal årlige sygdomstilfælde og dødsfald af brystkræft i Danmark er hentet fra NORDCAN databasen, mens tal for fordelingen af positive og negative screeningsresultater, falsk positive prøvesvar og interval cancer er beregnet ud fra fjerde screeningsrunde af brystkræftscreeningsprogrammet¹ og er hentet fra Dansk Kvalitetsdatabase for Mammografiscreenings (DKMS) Årsrapport 2017.

I de tilfælde, hvor det enten ikke har været muligt at indhente egnede tal fra det danske brystkræftscreeningsprogram eller hvor de estimerede tal adskiller sig væsentligt fra de udenlandske, er der i pjecen også anvendt udenlandske tal.

I opgørelsen af, hvor meget man reducerer risikoen for at dø af brystkræft ved at deltage i screeningsprogrammet som henholdsvis 50-årig og 60-årig, er der i pjecen anvendt udenlandske tal hentet fra systematisk review udarbejdet af U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) i 2016².

I opgørelsen af antal overbehandlede kvinder er der i pjecen angivet to forskellige værdier, som er hentet fra henholdsvis USPSTF systematiske review fra 2016 og fra et dansk kohorte-studie³, der baserer sig på tal fra det danske brystkræftscreeningsprogram.

¹ Fjerde runde af brystkræftscreeningsprogrammet dækker perioden 1. januar 2014 til 31. december 2015 i Region Midtjylland og Region Nordjylland. Perioden 01. august 2014 til 31. juli 2016 i Region Sjælland og Region Syddanmark. Og perioden 1. juli 2014 til 30. juni 2016 i Region Hovedstaden. Fjerde screeningsrunde dækker således en 2-årig periode i alle regioner, men opgørelsestidspunktet er en smule forskudt fra region til region. Det skyldes primært forskellige opstartstidspunkter af programmet i de fem regioner.

² Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, Griffin J. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 124. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

³ Njor et al. Overdiagnosis in screening mammography in Denmark: population-based cohort study. BMJ 2013

Antal sygdomstilfælde og dødsfald som følge af brystkræft i Danmark

Informationspjecen angiver både antal årlige tilfælde af brystkræft og antal årlige dødsfald som følge af brystkræft i Danmark.

Antal årlige tilfælde af brystkræft i Danmark: 4700

Datagrundlag:

Antal årlige tilfælde af brystkræft i Danmark er fundet ud fra en gennemsnitsberegning af nye tilfælde af brystkræft registreret i NORDCAN databasen i perioden 2013-2015. Herved findes afrundet 4700 tilfælde årligt. Se tabel 1 nedenfor. Der gøres opmærksom på, at tallet dækker sygdomstilfælde i alle aldersgrupper og ikke kun for de 50-69-årige kvinder, som udgør målgruppen for screeningsprogrammet.

Tabel 1. Nye tilfælde af brystkræft, 2013-2015

	2013	2014	2015
Antal nye tilfælde af brystkræft i Danmark om året, kvinder	4739	4749	4682

Antal årlige dødsfald som følge af brystkræft i Danmark: 1100

Datagrundlag:

Antal årlige dødsfald som følge af brystkræft er fundet ud fra en gennemsnitsberegning af antal kvinder, der døde af brystkræft i årene 2013-2015 i Danmark, registreret i NORDCAN databasen. Herved findes afrundet 1100 dødsfald årligt. Se tabel 2 nedenfor. Der gøres opmærksom på, at tallet dækker dødsfald i alle aldersgrupper og ikke kun for de 50-69-årige kvinder, som udgør målgruppen for screeningsprogrammet.

Tabel 2. Antal dødsfald som følge af brystkræft, 2013-2015

	2013	2014	2015
Antal dødsfald som følge af brystkræft i Danmark om året, kvinder	1098	1135	1069

Hvad er min risiko?

Risikoen for at dø af brystkræft er forskellig i forskellige aldersgrupper. For at hver enkelt kvinde bedre kan forholde sig til egen risiko, forud for stillingtagen til, om hun ønsker at lade sig screene for brystkræft, har Sundhedsstyrelsen i informationspjecen valgt at præsentere aldersopdelt information om risikoen for at dø af brystkræft. Der præsenteres i pjecen risikotal for henholdsvis 50-59-årige og 60-69-årige kvinder. Disse aldersgrupper er valgt, da screeningsprogrammet tilbydes til kvinder i aldersintervallet 50-69 år.

31 ud af 10.000 kvinder i alderen 50-59 år vil dø af brystkræft indenfor 10 år. **5** af de 31 kvinder undgår at dø af brystkræft, hvis de deltager i screeningsprogrammet.

40 ud af 10.000 kvinder i alderen 60-69 år vil dø af brystkræft indenfor 10 år. **14** af de 40 kvinder undgår at dø af brystkræft, hvis de deltager i screeningsprogrammet.

Datagrundlag:

De anvendte tal for risikoberegningen tager udgangspunkt i U.S. Preventive Services Task Force' (USPSTF) opdaterede evidensgennemgang fra 2016⁴, som baserer sig på randomiserede kontrollerede forsøg (RCT). I forsøgene sammenlignes den brystkræftsrelaterede død i en gruppe af screenede kvinder op imod den brystkræftsrelaterede død i en gruppe af ikke-screenede kvinder i en periode på 10 år.

USPSTF finder i gennemgangen af evidensen frem til, at når man følger 10.000 kvinder i alderen 50-59 år i 10 år, vil **31** kvinder dø af brystkræft, hvis de ikke deltager i et screeningsprogram for brystkræft (se tabel 3 nedenfor: mortalitetsrate i kontrolgruppen). USPSTF finder videre, at hvis de samme kvinder derimod fulgte et screeningsprogram for brystkræft regelmæssigt i 10 år, ville man reducere antallet af brystkræftsrelaterede dødsfald med 4,5. (se også tabel 3 nedenfor)

USPSTF opgør også tallene for kvinder i aldersgruppen 60-69 år og finder frem til, at, når man følger 10.000 kvinder i alderen 60-69 år i 10 år, vil **40** kvinder dø af brystkræft, hvis de ikke deltager i et screeningsprogram for brystkræft (Se tabel 3 nedenfor: mortalitetsrate i kontrolgruppen). USPSTF finder videre, at hvis de samme kvinder derimod fulgte et screeningsprogram for brystkræft regelmæssigt i 10 år, ville man reducere antallet af brystkræftrelaterede tilfælde med 12,1. (se også tabel 3 nedenfor).

I tabel 3 nedenfor præsenteres udvalgte resultater fra USPSTFs evidensgennemgang, i Sundhedsstyrelsens oversættelse.

Tabel 3: Aldersspecifikke rater for reduktion i brystkræftdødelighed ved screening

Antal tilfælde af død, som undgås, hvis 10.000 kvinder følges i et screeningsprogram for brystkræft i 10 år (short case accrual)			
Alder, år	Mortalitetsrate i kontrolgruppen per 100.000 person-år (95% CI)*	Reduktion i brystkræft mortalitet RR (95% CI)	Antal tilfælde af død undgået ved screening i 10 år (95% CI)
50-59 år	31 (24 til 39)	0,86 (0,69 til 1,007)	4,5 (-0,2 til 9,8)
60-69 år	40 (28 til 56)	0,67 (0,55 til 0,91)	12,1 (3,4 til 20,7)

*Baseret på screeningsforsøg inkluderet i meta-analysen. Forkortelser: CI=confidence interval (konfidensinterval); RR=relative risk (relativ risiko).

USPSTFs tal, som præsenteres i tabel 3 ovenfor, er opgjort på baggrund af antallet af kvinder, der blev inviteret til (følges i) et screeningsprogram for brystkræft. Det er dog ikke alle de kvinder, der inviteres til at deltage i screeningsprogrammet, som rent faktisk deltager. Vi ved fra Dansk Kvalitetsdatabase for Mammografiscreening, at 83 % af kvinderne i alderen 50-69 år deltager i screeningsprogrammet for brystkræft i Danmark.

⁴ Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, Griffin J. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 124. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det for den enkelte kvinde er mest relevant at vide, hvor meget risikoen for at dø af brystkræft reduceres, hvis hun deltager i screeningsprogrammet for brystkræft. Altså, hvor meget reducerer jeg min egen risiko ved at deltage i screeningsprogrammet. For at nå frem til risikoreduktion for deltagende kvinder er følgende beregning derfor udført:

Hvis 4,5 dødsfald forhindres i aldersgruppen 50-59 år, når 10.000 kvinder følges i (inviteres til) et screeningsprogram for brystkræft over 10 år, ville yderligere 0,8 ($4,5 \times 0,17$) dødsfald kunne forhindres, hvis alle kvinder i Danmark deltog i programmet. Det giver sammenlagt en reduktion på 5,3 ($4,5 + 0,8$) brystkræftrelaterede dødsfald. Tallet rundes i pjecen af til **5** tilfælde.

Hvis 12,1 dødsfald forhindres i aldersgruppen 60-69 år, når 10.000 kvinder følges i (inviteres til) et screeningsprogram for brystkræft over 10 år, ville yderligere 2,1 ($12,1 \times 0,17$) dødsfald forhindres, hvis alle kvinder i Danmark deltog i programmet. Det giver sammenlagt en reduktion på 14,2 ($12,1 + 2,1$) brystkræftrelaterede dødsfald. Tallet rundes i pjecen af til **14** tilfælde.

Om anvendelse af relativ og absolut risikoreduktion ved deltagelse i screeningsprogrammet for brystkræft

En relativ risiko udgør en sammenligning af to gruppers risiko for en given tilstand. I pjecen 'Tilbud for undersøgelse for brystkræft' præsenteres absolutte tal for, hvor mange dødsfald af brystkræft (den sygdomsspecifikke risikoreduktion), der kan forhindres ved at deltage i screeningsprogrammet for brystkræft i forhold til, hvis man ikke deltager i screeningsprogrammet.

Den sygdomsspecifikke dødelighed er generelt det mest anvendte endemål i de store videnskabelige lodtrækningsforsøg (randomiserede effektstudier), der ligger til grund for de faglige anbefalinger på kræftscreeningsområdet. Validiteten af dette endemål er dog afhængigt af, at den specifikke dødsårsag kan identificeres korrekt og at screeningen, og den efterfølgende behandling af påvist kræftsygdom, vil have en ubetydelig effekt på andre årsager til død. Forkert angivelse af dødsårsag kan således lede til, at effekten af screeningsprogrammer fejlestimeres.

Nogle fagfolk har fremhævet, at man i stedet burde se på den totale reduktion i dødelighed, når screeningprogrammets effekt på dødelighed skal vurderes. Anvendes total dødelighed som endemål på screeningsområdet, kan det dog medføre, at man i givet fald skulle lave meget store og langvarige lodtrækningsforsøg for at kunne påvise en forskel, da screeningsprogrammerne er målrettet sygdomme, der samlet set kun er årsag til en lille andel af det samlede antal dødsfald i en befolkning. I Sundhedsstyrelsens Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer indgår den sygdomsspecifikke og ikke den totale dødelighed i kriterierne for vurdering af befolkningsrettede screeningsprogrammer.

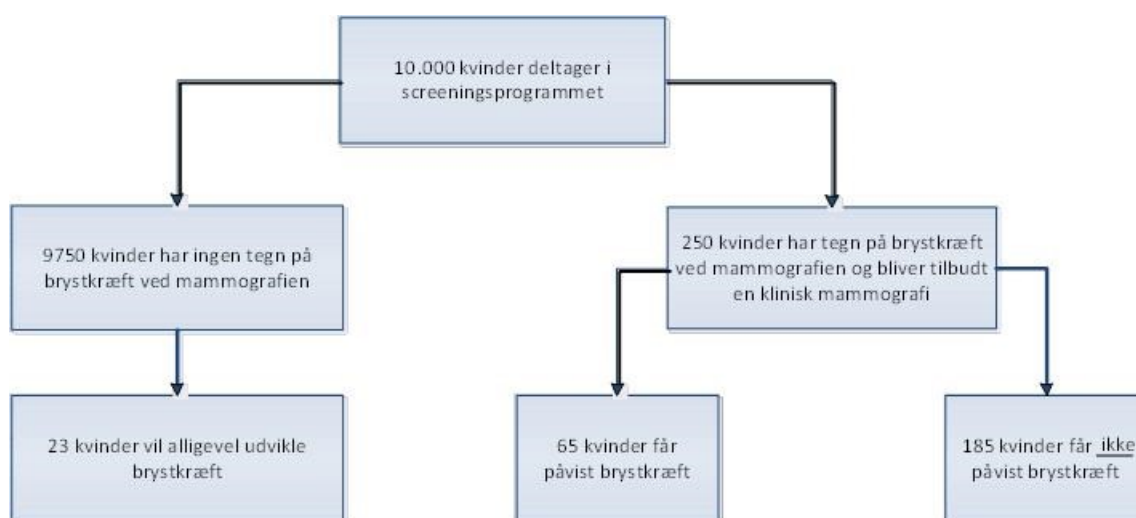
Fakta om screeningsprogrammet

Informationspjecens afsnit vedrørende "Fakta om screeningsprogrammet" tager udgangspunkt i de kvinder, der vælger at deltage i det danske brystkræftscreeningsprogram ved at få røntgenfotograferet deres bryster. Ved seneste opgørelse (4. screeningsrunde) lå deltagelsesprocenten på 83 %. Vælger man at

præsentere tal for hele den inviterede befolkning, og ikke kun dem der deltager i screeningsprogrammet, ville tallene være anderledes.

Data brugt i afsnittet "Fakta om screeningsprogrammet", er primært hentet fra Dansk Kvalitetsdatabase for Mammografiscreenings Årsrapport 2017, fjerde nationale screeningsrunde, og afspejler således både forholdene i den danske befolkning og det danske screeningsprogram. For at gøre tallene mere overskuelige er der i præsentation af data taget udgangspunkt i en gruppe på 10.000 kvinder, der deltager i screeningsprogrammet. Se figur 1 nedenfor.

FIGUR 1 Forløb for 10.000 deltagende kvinder i screeningsprogrammet for brystkræft



I det følgende gennemgås de i figur 1 præsenterede tal mere uddybende.

Ingen mistanke om brystkræft samt intervalcancer

Hver gang 10.000 kvinder deltager i screeningsprogrammet for brystkræft vil **9750** få besked om, at der ikke er mistanke om kræft. **23** af disse vil alligevel udvikle brystkræft inden næste screening.

Datagrundlag:

De **9750** ud af 10.000 kvinder er beregnet ud fra en genindkaldelsesrate på 2,5 %, som er angivet i Dansk Kvalitetsdatabase for Mammografiscreenings årsrapport 2017, indikator 4 (genindkaldelse).

Genindkaldelsesraten angiver andelen af kvinder, der deltager i screeningsprogrammet, og som bliver indkaldt til klinisk mammografi som følge af mistanke om brystkræft ved deres screeningsundersøgelse.

De 23, som alligevel vil få påvist brystkræft på trods af, at deres screeningsundersøgelse ikke gav mistanke om brystkræft, kaldes intervalcancer. Da interval cancer endnu ikke er opgjort for fjerde screeningsrunde, anvendes her tallene fra tredje screeningrunde, som afrapporteres i Mammografiscreenings årsrapport 2016 (indikator 5; intervalcancer). Det totale antal kvinder med interval cancer opgøres her til at være 1301 på landsplan, hvoraf 441 er diagnosticeret mindre end 12 måneder efter de er screenet, mens 860 er

diagnosticeret inden for 12-24 måneder efter screeningen. Der er således 1301 ud af de i alt 544.446 kvinder, hvis screeningsundersøgelse ikke viste mistanke om kræft, men som alligevel efterfølgende, inden næste screeningsrunde, fik konstateret brystkræft. Det svarer til 0,24 % af de deltagende kvinder. Antal tilfælde af intervalcancer, i en enkelt screeningrunde af 10.000 kvinder, vil således være 0,24 % af 9750 = 23 tilfælde.

Mistanke om brystkræft

Hver gang 10.000 kvinder deltager i screeningsprogrammet for brystkræft vil 250 få besked om at der mistanke om kræft.

Datagrundlag:

De 250 ud af 10.000 er beregnet ud fra, at 2,5 % af de screenede kvinder indkaldes til en opfølgende undersøgelse (klinisk mammografi). Se indikator 4 (genindkaldelse) i Dansk Kvalitetsdatabase for Mammografiscreenings årsrapport 2017.

Fund af brystkræft

Hver gang 10.000 kvinder deltager i screeningsprogrammet for brystkræft vil 250 få besked om at der mistanke om kræft. Af disse 250, får 65 påvist brystkræft.

Datagrundlag:

De 65 ud af 10.000 er beregnet ud fra indikator 4 (genindkaldelse) og indikator 6 (invasive brysttumorer) i Dansk Kvalitetsdatabase for Mammografiscreenings årsrapport 2017. Heraf ses det, at 13.740 kvinder blev henvist til klinisk mammografi med mistanke om brystkræft i fjerde screeningsrunde, og at der i samme screeningsrunde blev gjort 3505 fund af brystkræft (invasive brysttumor + ductalt carcinoma in situ), hvilket svarer til 26 %. 26 % af de 250 kvinder med mistanke om brystkræft er 65.

Intet fund af brystkræft på trods af mistanke herom

Hver gang 10.000 kvinder deltager i screeningsprogrammet for brystkræft vil 250 få besked om at der mistanke om kræft. Af disse 250, får 185 afkræftet mistanken.

Datagrundlag:

Som ovenfor beregnet, vil 26 % af de kvinder, der henvises til klinisk mammografi som følge af screeningsresultatet, ende med at få stillet en kræftdiagnose. De kvinder, hvor der ikke blev fundet brystkræft på trods af mistanke herom i screeningen, udgør de resterende 74 %. 74 % af 250 = 185.

I denne beregning går vi ud fra, at alle de kvinder, som bliver genindkaldt også rent faktisk møder op til den kliniske mammografi. Dette er ikke nødvendigvis tilfældet, men andelen af kvinder, som ikke møder op til den kliniske mammografi opgøres ikke.

De ovenstående resultater i afsnittet "Fakta om screeningsprogrammet" kan også stilles op i tabelform. Se nedenfor i tabel 4.

Tabel 4. Fordeling mellem undersøgelse og fund af brystkræft

	Mistanke om kræft ved screeningsundersøgelse	Ingen mistanke om kræft ved screeningsundersøgelse	Total
Kræft påvist ved klinisk mammografi/intervalcancer	65	23	88
Kræft ikke påvist ved klinisk mammografi	185	9.727	9.912
Total	250	9.750	10.000

Overbehandling

Screeningsundersøgelsen kan i nogle tilfælde påvise brystkræft, som ikke ville have fået betydning i kvindens livstid, fordi kvinden når at dø af andre årsager forinden eller fordi kræften udvikler sig så langsomt, at den ikke giver mærkbare symptomer. Ved at deltage i screeningen, risikerer kvinden dermed at blive diagnosticeret og få behandling for brystkræft, der er unødvendig og som kan have skadevirkninger.

Overdiagnostik og overbehandling er ikke det samme. Overdiagnostik refererer til selve diagnosen, mens overbehandling refererer til den efterfølgende behandling, som følger af diagnosen. Efterfølgende anvendes dog betegnelsen overbehandling, eftersom der på brystkræftområdet er stort sammenfald mellem diagnosticerede og behandlede kvinder.

Tal fra det danske brystkræftscreeningsprogram viser, at 1 kvinde overbehandles hver gang 10.000 screenes for brystkræft, mens andre opgørelser fra udlandet tyder på, at tallet kan være så højt som 12.

Datagrundlag:

Der er internationalt ikke enighed om, hvor stor en andel af de kvinder, der behandles for brystkræft som følge af fund gjort ved screening, der kan betegnes som overdiagnosticerede/overbehandlede. Dette skyldes ikke mindst de forskellige måder at opgøre andelen af overbehandlede. Forskningsresultater varierer markant alt efter hvilke metoder, datakilder og definitioner, der anvendes, når antallet af overbehandlede kvinder skal opgøres.

World Health Organization (WHO) konkluderer således i deres rapport "WHO position paper on mammography screening":

*"Although the association between breast cancer screening and overdiagnosis has been demonstrated consistently in all studies and is likely to be supported by high quality evidence, there is significant uncertainty about the quantitative estimates in the different age groups; thus this evidence is of low to very low quality due to its indirectness."*⁵

⁵ World Health Organization. WHO position paper on mammography screening, 2014; s. 55

Sundhedsstyrelsen har i sit estimat af omfanget af overbehandling anvendt tal fra to kilder. USPSTFs opdaterede evidensgennemgang baseret på lodtrækningsforsøg⁶ og Njor et als⁷ kohorte-studie baseret på tal fra det danske brystkræftscreeningsprogram.

USPSTFs kommer frem til, at 19 % af de kvinder, der fik diagnosticeret brystkræft som følge af at deltage i et screeningsprogram, skønnes at have en brystkræft, som ikke ville have fået betydning i deres livstid. (se rapportens tabel 21)⁸. Antallet af overbehandlede kvinder ud af 10.000 kvinder, der screenes for brystkræft, kan beregnes ved at tage 19 % af de kvinder, som får påvist brystkræft i forbindelse med deltagelse i et screeningsprogram (65 kvinder i Danmark). 19 % af 65 giver **12** overbehandlede kvinder per **10.000** screenede kvinder.

Njor et al. kommer i deres kohorte-studie baseret på erfaringer fra det danske brystkræftscreeningsprogram i Fyns og Københavns Amter frem til, at 2,3 % af kvinder med screeningsdetekteret brystkræft overbehandles. Ser man igen på en gruppe af 10.000 screenede kvinder, resulterer det i **1** overbehandlet kvinde per **10.000** screenede kvinder (2,3 % af 65).

⁶ Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, Griffin J. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 124. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

⁷ Njor et al. Overdiagnosis in screening mammography in Denmark: population-based cohort study. BMJ 2013

⁸ Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, Griffin J. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 124. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.