

Hälsokontroller med mammografi minskar inte dödlighet i bröstcancer

I en analys av hälsokontroll med mammografi i rutinsjukvård i 17 svenska landsting, under tiden 1987–1996, kan inte någon signifikant minskning av mortaliteten i bröstcancer påvisas, som resultat av screeningen. Detta trots ett deltagande på cirka 80 procent. Artikelförfattarna, som hävdar att screeningen bör omprövas, har också räknat ut att tusentals kvinnor i Sverige varje år kallas till fortsatta undersökningar på grund av falskt positiva mammogram.

Mot bakgrund av bland annat de resultat som framkom i svenska kliniska prövningar rekommenderade Socialstyrelsen 1985 att alla landsting skulle erbjuda kvinnor i åldern 40–70 år regelbundna hälsokontroller med mammografi [1]. I dag, 1999, erbjuds alla svenska kvinnor i åldersgruppen 50–69 år hälsokontroll minst vartannat år, som en del i det svenska förebyggande hälsoprogrammet för kvinnor. Landstingen erbjuder mammografi till olika åldersgrupper mellan 40 och 75 år, och kontrollintervallen varierar mellan 18 och 24 månader, men i samtliga landsting är åldersgruppen 50–69 år inkluderad sedan starten och kontroll erbjuds minst vartannat år. Startår och omfattning framgår av Tabell I. Från och med 1989 är 85 procent av kvinnorna i Sverige i åldersgruppen 50–69 år inkluderade i mammografihälsoprogrammet.

Deltagandet högt i Sverige

Introduktionen av screeningen i de olika landstingen har huvudsakligen följt samma procedur som ursprungligen etablerades vid den kliniska prövningen i Östergötland och Kopparberg [2]. Kvinnorna i de studerade åldersintervallen introduceras successivt till mammografihälsokontroll de första två åren, i slutet av det andra året har alla kvinnor i respektive landsting blivit erbjudna mammografi [2]. Andelen kvinnor som accepterat inbjudan och deltagit i hälsoprogrammet har varit hög i

Sverige med internationella mått mätt. 71–88 procent deltog i den första screeningomgången och 70–85 procent i den andra omgången [opubl data, 1998; 3-6].

Det svenska mammografihälsoprogrammet introducerades efter att kliniska prövningar i USA, Europa och Sverige visat goda resultat [2, 7-9]. Dessa tidiga studier visade signifikanta minskningar av mortaliteten (mortaliteten här definierad som antal döda per 100 000 kvinnor/år) i bröstcancer 5–7 år efter det att mammografihälsoprogram startat. Reduktionen av bröstcancermortaliteten sågs i gruppen kvinnor som var i åldersgruppen 50–69 år vid inbjudan till hälsokontrollen. Senare svenska randomiserade kontrollerade studier har inte visat signifikanta reduk-

Författare

GÖRAN SJÖNELL
med dr husläkare, Kvartersakuten
Matteus, Stockholm

LARS STÅHLE
docent, överläkare, avdelningen för
klinisk farmakologi, Karolinska in-
stitutet, Huddinge sjukhus, Hud-
dinge, vid tiden för studien Kvarters-
akuten Matteus, Stockholm.

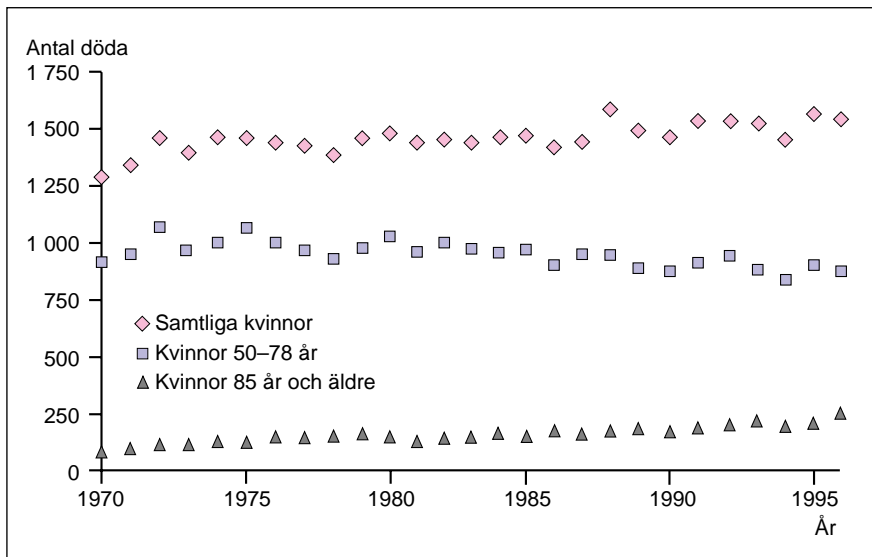
tioner av mortaliteten, men resultaten visade tydliga trender i samma riktning som de tidigare studierna [3, 6].

1993 presenterades en metaanalys av de svenska kliniska prövningarna för mammografihälsokontroll, och den vi-

Tabell I. Hälsokontroll med mammografi i Sverige beräknat per landsting, startår, åldersintervall, hälsokontrollintervall och kumulerat antal inbjudna kvinnor i åldersgruppen 50–69 år.

Landsting	Startår	Åldersgrupp, år	Kontrollintervall, månader	Antal kvinnor, 50–69 år gamla vid inbjudan
Gävleborg	1969	40–74	24	34 363
Malmö	1976	50–69	18–24	34 717
Dalarna	1977	40–70	18	36 283
Östergötland	1978	40–74	24	45 337
Göteborg	1983	50–69	18	50 737
*Bohuslän	1986	49–74	24	30 267
*Västmanland	1986	40–69	24	28 172
*Kalmar	1986	40–74	24	26 859
*Jönköping	1986	40–74	24	35 205
*Örebro	1987	40–74	24	29 809
*Malmöhus	1987	40–74	18–24	54 346
*Uppsala	1988	40–74	18–24	23 788
*Älvsborg	1988	50–69	24	45 170
*Blekinge	1988	45–69	18–24	16 635
*Stockholm	1988	50–69	24	164 210
*Kristianstad	1989	50–74	18–24	31 028
*Norrbotten	1989	40–74	24	28 428
*Halland	1989	50–74	18–24	25 827
*Skaraborg	1989	50–75	24	27 376
*Kronoberg	1990	50–69	18	18 480
*Västernorrland	1990	40–74	18–24	29 907
*Sörmland	1990	40–74	24	27 178
*Värmland	1993	50–69	18–24	31 646
Västerbotten	1995	50–69	24	27 287
Jämtland	1996	50–69	24	14 574
Summa				870 288

*=Med i beräkningarna.



Figur 1a. Antalet kvinnor döda i bröstcancer i Sverige, beräknat per år för samtliga åldersklasser, 50-78-åringar samt kvinnor 85 år och äldre.

sade att mortaliteten i bröstcancer minskar med 28 procent i åldersgruppen 50-69 år. Minskningen är statistiskt signifikant från och med det femte året efter programmets start och riskreduktionen kvarstår kontinuerligt till och med det åttonde året [10].

Antalet döda och mortaliteten i bröstcancer hos kvinnor i Sverige har förblivit konstant under de tre senaste decennierna (Figur 1a, 1b). Detta beror sannolikt på motsatta trender över tiden i åldersdistributionen bland svenska kvinnor och introduktion av bättre behandlingsmetoder för bröstcancer [11-13].

Omfattande debatt

Effekterna av hälsokontroller med mammografi i Sverige och i andra länder har varit föremål för omfattande diskussioner. Debatten har handlat både om kvalitativa och kvantitativa aspekter samt om de etiska konsekvenserna av att inbjuda friska kvinnor till hälsokontroller, för vilka det har varit svårt att göra en tydlig kostnad-nytta-analys [14-16].

Vidare är det viktigt att notera att de kliniska prövningarna med mammografisk hälsokontroll inte har varit blinda studier. Man kan därför inte utesluta att placeboeffekten och andra effekter i öppna studier kan ha påverkat de kliniska prövningarnas resultat, genom att kvinnor som deltar i studien känner till studiens metod, förhoppningar och syften. Det finns således många skäl till att analysera utfallet av mammografihälsokontroller i Sverige i de landsting som infört dem på senare år.

En nyligen publicerad svensk studie har visat en stor samstämmighet mellan officiell SCB-statistik (dödsorsaksregistret) och de svenska kliniska prövningarna av hälsokontroll med mam-

mografi [17]. Denna goda överensstämmelse gör det möjligt att studera huruvida de resultat de kliniska prövningarna visar går att reproducera i svensk vardagspraktik. Genom att sammanställa årlig mortalitet rapporterad per landsting och per åldersklass i SCBs dödsorsaksregister kan effekten av introduktionen av hälsokontroll med mammografi studeras och värderas.

Eftersom merparten av de svenska kvinnorna (85 procent) i åldern 50-69 år blivit inbjudna till mammografisk hälsokontroll senast 1989 har en stor del av den kvinnliga befolkningen år 1994 genomgått sin tredje mammografiundersökning, och resultaten i vardagspraktiken går därmed att jämföra med de kliniska prövningarna.

Denna artikel analyserar utvecklingen av mortaliteten i bröstcancer hos

svenska kvinnor i åldern 50-69 år efter introduktionen av mammografisk hälsokontroll i rutinsjukvården. Resultaten visar att effekten av mammografisk hälsokontroll är väsentligt mycket mindre (om den överhuvudtaget finns) än de resultat och de förväntningar som extrapoleras ur de tidigare gjorda svenska kliniska prövningarna.

Analys av mortaliteten i bröstcancer

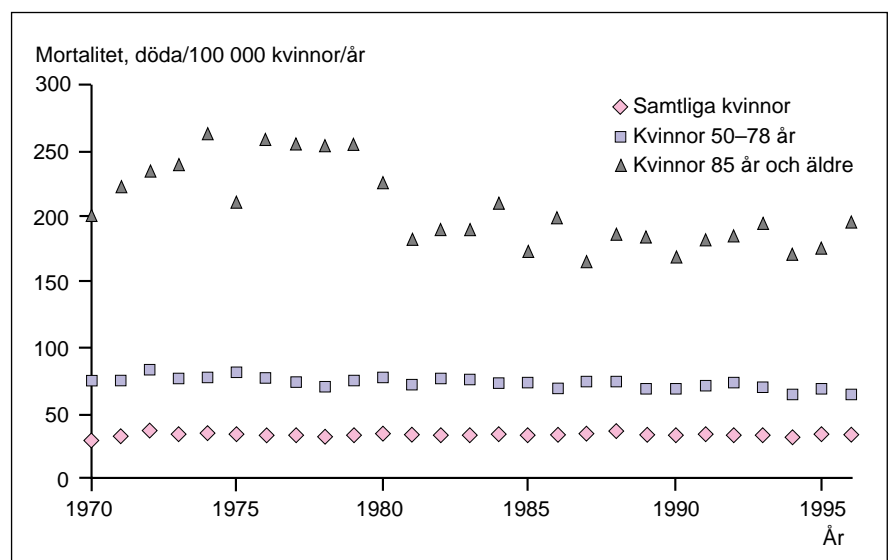
En enkät 1996 till alla mammografi-ansvariga överläkare i de 26 svenska landstingen/kommunerna gav besked om introduktionsår för mammografi-screening, vilka åldersgrupper som inbjöds och vilka intervall som var beslutade för återkallelse för förnyad mammografiundersökning i respektive landsting/kommun. Denna enkät besvarades av samtliga.

En uppföljande enkät skickades ut 1998 för att erhålla kompletterande information om andelen deltagare vid första och andra mammografiomgången samt den kalkylerade bruttokostnaden för en mammografi i respektive landsting. Den resulterade i 13 svar.

Antalet döda i bröstcancer och befolkningsstorleken för kvinnor i åldern 50-78 år och över 85 år i varje enskilt landsting 1970-1996 erhöles ur SCBs dödsorsaksregister. Åldersgruppen 50-78 år har studerats, därför att de kvinnor som vid starten av mammografi-programmen i respektive landsting var i åldern 50-69 år vid inbjudan kommer att vara inkluderade åtta år efter starten i åldersintervallet 50-78 år. Även de nya 50-åringar som årligen inbjuds efter starten av programmen är inkluderade i det valda åldersintervallet.

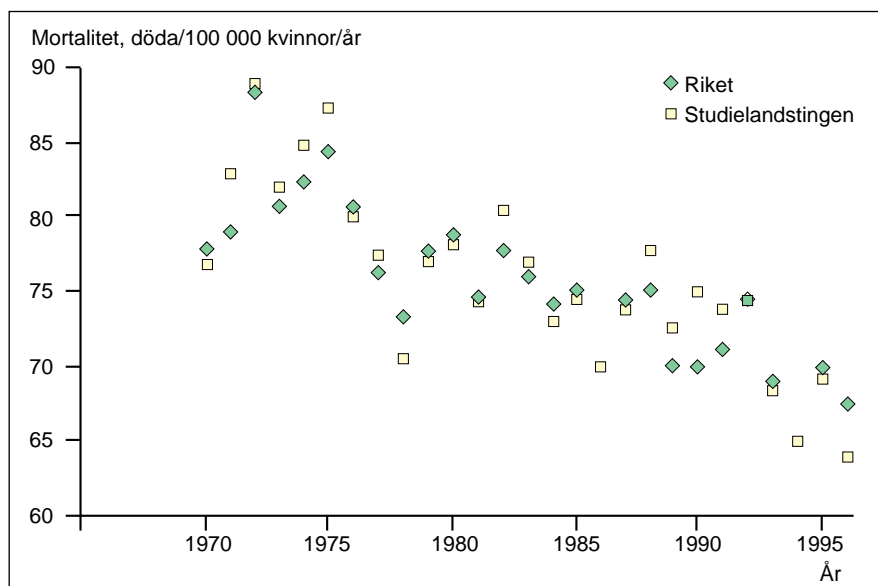
Ur den studerade populationen kvinnor har de landsting uteslutits som star-

Figur 1b. Mortalitet (döda/100 000 kvinnor/år) i bröstcancer hos svenska kvinnor beräknad per år för samtliga åldersklasser, 50-78-åringar samt kvinnor 85 år och äldre.



ANNONS

ANNONS



Figur 2. Standardiserade dödstal för bröstcancer hos svenska kvinnor i åldersklassen 50–79 år under åren 1970–96.

tade mammografiscreening före mitten av 1980-talet eller som ingått i kliniska prövningar, det vill säga Gävleborgs, Östergötlands och Kopparbergs läns landsting samt Malmö och Göteborgs kommuner. Stockholms läns landsting är ett undantag men har inkluderats, eftersom detta landsting utgör en stor del av den svenska populationen, och den kliniska prövning som genomfördes i landstinget omfattade en liten del (10 procent) av Stockholms kvinnor i åldern 50–69 år. Detta gjordes för att behålla en tillräcklig kvantitet kvinnor i den genomförda studien och för att öka tillförlitligheten i de statistiska beräkningarna. De landsting som startade mammografiscreening på 1990-talet, det vill säga Västerbotten, Jämtland, Värmland och Gotland, har exkluderats i studien på grund av för kort observationstid.

För att beräkna trender före och efter

mammografihälsoprogrammens introduktion har den årliga mortaliteten i de aktuella landstingen studerats.

Utvecklingen av mortalitet i åldersgruppen 50–78 år 1970–1986 har beräknats med linjär regression, och lutningen på regressionslinjen har utgjort underlaget för att beräkna den förväntade mortaliteten i studielandstingen 1987–1996, om mammografihälsokontroller ej hade införts. Ett 95 procents konfidensintervall har beräknats kring den extrapolerade linjen med hjälp av residualavvikelsen i regressionsanalysen. Detta spridningsmått har valts eftersom storleken på fluktuationerna i årlig mortalitet inte uppvisar någon systematisk ändring över tiden 1960–96.

Definitioner

En studie av standardiserade dödstal för den aktuella populationen under observationstiden har erhållits från Epide-

miologiskt centrum på Socialstyrelsen (Figur 2).

Definitioner:

- Observerat antal döda i bröstcancer och observerad mortalitet (antal döda kvinnor/100 000 och år) har erhållits ur SCBs dödsorsaksregister.
- Förväntat antal döda kvinnor i bröstcancer och förväntad mortalitet, utan screening i studielandstingen, har beräknats för åren 1987–96 med hjälp av ovanstående regressionsanalys av den årliga mortaliteten från 1970–86.
- Kalkylerad reduktion av antal döda per år i bröstcancer har beräknats som skillnaden i bröstcancermortalitet i försöksgruppen och kontrollgruppen år för år i Östergötland/Kopparbergsstudien [18]. Denna årligt uträknade skillnad har därefter räknats om till den studerade populationens storlek varje år från och med starten av mammografihälsoprogrammet till och med det åttonde året efter starten, Tabell II.
- För att beräkna antalet falskt positiva mammogram och kostnaderna för dessa samt därav initierade biopsier och kirurgiska ingrepp har resultaten i publicerade arbeten använts [6, 19–21]. Beräkningen är gjord för den studerade populationen i vart och ett av de 17 landstingen, det vill säga kvinnor 50–69 år gamla vid inbjudan till hälsokontroll med mammografi vid starten 1986–90 (Tabell I). Beräkningarna förutsätter att kallelse sker vartannat år och att deltagarfrekvensen är 81 procent i första omgången och därefter 78 procent (Tabell III).

Ingen signifikant skillnad mellan observerad och förväntad mortalitet

Antalet döda och mortaliteten i bröstcancer för kvinnor i olika åldersklasser i hela Sverige 1970–1996 fram-

Tabell II. Beräkning av kalkylerad reduktion i bröstcancermortalitet, efter introduktion av hälsokontroll med mammografi, i de studerade landstingen ur Östergötland–Kopparbergstudien.

År efter start	Östergötland–Kopparbergstudien	Östergötland–Kopparbergstudien	Östergötland–Kopparbergstudien	Östergötland–Kopparbergstudien	Östergötland–Kopparbergstudien	Studielandstingen	Studielandstingen
	Antal döda i den inbjudna gruppen	Antal döda i i kontrollgruppen	Justerat antal döda i kontrollgruppen*	Skillnad i antal döda mellan grupperna	Skillnad mellan grupperna per 100 000	Antal inbjudna till screening, 100 000-tal	Kalkylerad reduktion i studiepopulationen/år, antal
1	3	2	2,8	0,2	0,3	6,1	2,1
2	6	6	8,6	-2,6	-5,6	6,1	-33,7
3	15	9	12,8	2,3	4,9	6,1	29,7
4	12	9	12,7	-0,7	-1,6	6,1	-9,9
5	10	19	26,9	-16,9	-37,8	6,1	-228,5
6	14	19	26,8	-12,8	-29,1	6,1	-176,2
7	15	21	29,2	-14,2	-33,9	5,4	-181,9
8	14	18	24,7	-10,7	-32,5	4,3	-141,0
Summa							-739

*Justerat för skillnaden i storleken av kontrollgruppen och studiegruppen, enär kontrollgruppen är mindre än studiegruppen.

går av Figur 1a och 1b. Mortaliteten minskar i ålderklasserna 50–78 år och 85 år och äldre, med en mer uttalad reduktion i den senare gruppen.

Observerat och förväntat (om mammografihälsokontroller inte gjorts) antal döda i bröstcancer i de studerade landstingen 1987–1996 har summerats. Det observerade summerade antalet döda i åldersgruppen 50–78 år 1987–96 är enligt SCBs dödsorsaksregister 6 713, vilket baseras på observation av 4 908 176 kvinnoår i mammografisk hälsokontroll. Det förväntade antalet döda är 6 768. Skillnaden, 55 döda i bröstcancer (knapp 1 procent) mellan observerad och förväntad mortalitet är inte signifikant (Figur 3).

Om resultaten från Östergötland/Kopparbergstudien applicerades på studiepopulationen i de 17 landstingen skulle den kalkylerade mortalitetsminskningen bland de inbjudna kvinnorna i de studerade landstingen i åldersgruppen 50–69 år vara 739 färre döda under de första åtta åren (Tabell III). Socialstyrelsens beräkning av utfallet med Kopparbergstudien som underlag ger i de 17 studerade landstingen en något större kalkylerad reduktion, 750 färre dödsfall under den aktuella studietiden [21].

Priset i landet för en rutinmammografi varierar. Enligt Socialstyrelsens senaste beräkningar är variansen 343–543 kr (inklusive patientavgift) i de olika landstingen. Vi har valt att utgå från styckkostnadspriset i Stockholms läns landsting 1997: 429 kr [Y Palmkvist, Stockholm, pers medd, 1998]. Priset för biopsier och kirurgi har kalkylerats i Lidbrinks arbete från 1993

Tabell III. Biverkningar av hälsokontroller med mammografi i studielandstingen 1987–1996, falskt positiva, biopsier, bröstkirurgi och kostnader enligt publicerade studier [6, 18, 19].

Antal observerade kvinnoår	4 908 176
Antal utförda mammogram	1 932 353
Kostnad för utförda mammografier, kronor	829 979 430
Antal falskt positiva mammogram, enligt Frisell [6]/enligt Elmore [18]	66 730/122 704
Antal biopsier till följd av falskt positiva mammogram, enligt Frisell [6]/enligt Elmore [18]	14 324/5 398
Antal bröstoperationer till följd av falskt positiva mammogram, enligt Frisell [6]/enligt Elmore [18]	4 408/19 638
Kostnader till följd av falskt positiva mammogram och därav följande utredningar, kronor enligt Frisell [6]/enligt Elmore [18]	
Mammogram	35 000 000/57 000 000
Återbesök, läkare	80 000 000/139 000 000
Biopsier	9 000 000/35 000 000
Bröstkirurgi	71 000 000/318 000 000
Totalt	195 000 000/549 000 000
Totalkostnader för hälsokontroll med mammografi inklusive kostnader för de falskt positiva, enligt Frisell [6]/enligt Elmore [18]	1 024 979 430/1 378 979 430
Kostnad per sparat liv, enligt Frisell [6]/enligt Elmore [18]	18 635 990/25 072 353

[20]. Baserat på dessa priser beräknas kostnaden för mammografihälsokontrollprogrammet i de 17 studerade svenska landstingen uppgå till 1–1,4 miljarder kronor under åren 1987–96. Vidare framgår det av Tabell III att mellan 67 000 och 123 000 kvinnor i de 17 landstingen beräknas ha blivit återkallade för kontrollmammografi efter falskt positivt fynd, och 19 000–25 000 kvinnor utsatts för biopsier och kirurgiska ingrepp i bröstet som en följd av dessa, enligt beräkningar i tidigare pub-

licerade arbeten [6, 19]. Dessa beräkningar visar att kostnaden för ett »räddat liv» (uppskjuten död) uppgår till 19–25 miljoner kr i de studerade landstingen.

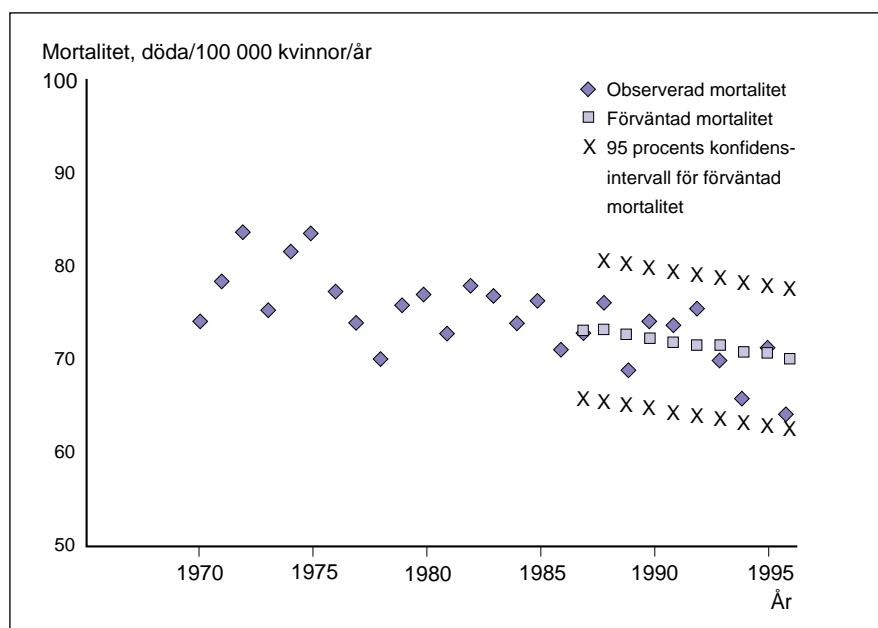
Någon beräkning av kostnaden för och effekterna av den »opportunistiska» (vilda) mammografiscreeningen som sannolikt fanns i de studerade landstingen före starten av hälsokontrollprogrammet har inte kunnat utföras.

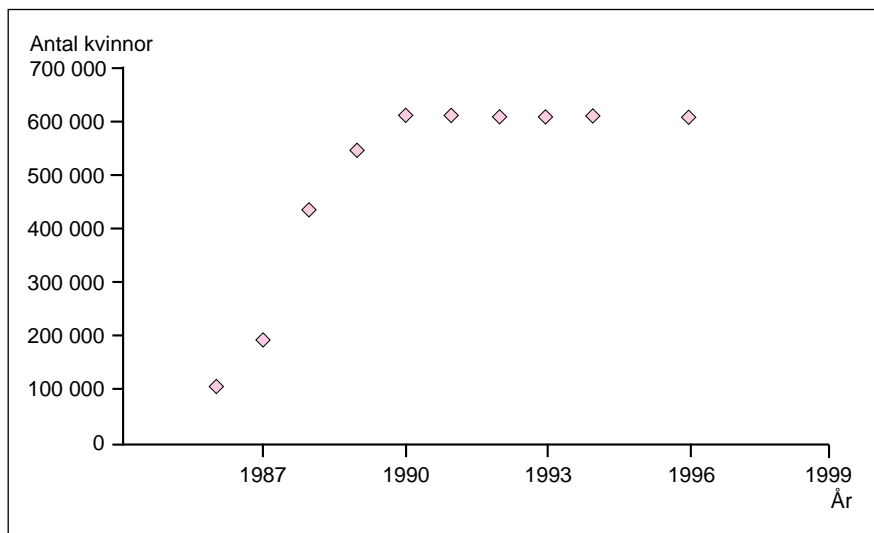
Hälsokontroller ska vara rimliga och etiskt försvarbara

Hälsokontroller för icke infektiösa sjukdomar har blivit allt mer etablerade i den moderna medicinen. Sådana hälsokontroller är rimliga och etiskt försvarbara endast om de resulterar i en minskning av dödlighet eller sjuklighet hos de kallade. Vidare krävs att de metoder som används vid hälsokontroller är specifika och känsliga. Antalet falskt positiva och falskt negativa diagnoser måste vara ytterst få, helst inga alls. Dessutom är det viktigt att individer med falskt positiva diagnoser inte utsätts för risken att få en skadlig behandling.

1997 publicerades ett svenskt arbete där bröstcancermortaliteten i rutin-sjukvården på landstingsnivå i Sverige studerades efter införande av mammografihälsokontroller [5]. I det arbetet användes »överdödlighets»-metoden vid jämförelsen av bröstcancerdödligheten i Norrbottens och Västernorrlands landsting, som har mammografi-

Figur 3. Observerad, 1970–96, och förväntad 1987–96, bröstcancermortalitet, samt 95 procents konfidensintervall 1987–96, för kvinnor i åldern 50–78 år.





Figur 4. Kumulerat antal kvinnor i åldern 50–78 år i studielandstingen 1986–96 som inbjudits till hälsokontroll med mammografi.

hälsokontroller, med Jämtlands och Västerbottens landsting, utan mammografihälsokontroller, 1990–1995. Studien visade en signifikant minskning av bröstcancermortaliteten i mammografilandstingen. Emellertid framkommer det vid studier av SCBs dödsorsaksregister två faktorer som kan ha påverkat dessa fynd.

För det första är ingångsmortaliteten 1980–1989, av icke kända skäl, 10 procent högre i kontrollandstingen än i mammografilandstingen. För det andra har det större kontrollandstinget Västerbotten 1995 den högsta registrerade bröstcancermortaliteten under ett år i det landstinget de senaste decennierna. Dessa två faktorer i kontrollandstingen, skillnaden i ingångsmortalitet och slumpen, kan helt eller delvis förklara resultaten i mammografilandstingen. Dessa fynd understryker vikten av att ta hänsyn till geografiska skillnader vid jämförande lokala analyser av bröstcancermortaliteten [22].

Problemet med de stora lokala fluktuationerna över tiden i bröstcancermortalitet, som tidigare beskrivits [23], förklarar de data som presenterades i en studie från Malmö 1997 [24]. Den minskning av mortaliteten i Malmö till och med 1992 som publicerades 1997, och som delvis tillskrevs mammografihälsokontroller, följdes av en stark uppgång i bröstcancermortaliteten 1993–1996 i Malmö kommun. Den uppgången, 38 procent, jämfört med 1988–92 för kvinnor i åldern 50–69 år, återställer årsmortaliteten till den tidigare trenden och eliminerar den rapporterade minskningen.

I vår här presenterade analys av de data som finns tillgängliga i den offentliga statistiken, har vi använt en enkel linjär regressionsanalys. En sådan kan vara föremål för flera felkällor, till ex-

empel den ovan angivna geografiska variationen och en förändrad trend i bröstcancermortaliteten. Det senare har diskuterats av Hristova och Hakama som i sin analys inte skiljer mellan landsting som deltagit i kliniska prövningar och de som inte gjort detta, vilket är denna artikels huvudfråga [25].

Vi har emellertid även utfört en regressionsanalys 1970–96, där varje landsting kvarstår så länge det inte infört hälsokontroller med mammografi. I denna särskilda analys har därför en viktning skett vad gäller antalet inbjudna kvinnor, enligt Snedecor och Cochran [26]. Utfallet skiljer sig inte från den analys vi valt att presentera. Detta talar emot att ändrade trender över tiden skulle påverka regressionslinjens lutning och konfidensintervallens storlek.

Tänkbara invändningar mot resultatet

I vår analys är minskningen av mortaliteten efter introduktion av mammografihälsokontroller i svenska landsting, som inte har varit med i kliniska prövningar, inte statistiskt signifikant. Den observerade kumulerade reduktionen åtta år efter programmets införande i 17 landsting uppgår till 55 färre döda jämfört med det förväntade utfallet om mammografihälsokontroller ej erbjudits. Detta är en marginell och inte signifikant minskning jämfört med den kalkylerade kumulerade minskningen, 739 dödsfall i bröstcancer, som tidigare erhållna resultat i Östergötland/Kopparbergstudien förutskickat [18].

En orsak till att resultaten från de kliniska prövningarna ej uppnåtts i landsting med mammografihälsokontroll i vardagssjukvård, åtta år efter introduktionen, skulle kunna vara en lägre deltagarfrekvens i vardagspraktiken jämfört

med de kliniska prövningarna. Så förhåller det sig i Sverige, men skillnaden är liten. Den enkät som har gjorts, som tillsammans med publicerade data täcker två tredjedelar av den aktuella populationen visar att den genomsnittliga deltagarfrekvensen var 81 procent i första screeningomgången jämfört med 90 procent i Östergötland/Kopparbergstudien, samt 78 procent i den andra omgången jämfört med 81 procent i Östergötland/Kopparbergstudien. Denna skillnad är inte tillräcklig för att förklara de uteblivna resultaten.

Om mortaliteten i bröstcancer i Sverige har ökat det sista decenniet skulle det kunna förklara varför våra beräkningar inte stämmer överens med resultaten från de kliniska prövningarna. SCBs dödsorsaksregister, liksom en nyligen publicerad artikel i Läkartidningen talar emot en sådan utveckling [11, 27]. Dödligheten i åldersgruppen 85 år och äldre, de kvinnor som inte inbjudits till hälsokontroll med mammografi, visar även de en minskad mortalitet under 1980- och 1990-talen.

En annan förklaring skulle kunna vara olika tekniska utföranden av mammografiundersökningen. Enligt den information vi har tillgänglig är det dock ingen skillnad mellan de metoder som används i vardagslag och de som användes i de kliniska prövningarna i Sverige på 1970- och 1980-talen.

Inte heller den kvinnliga populationens sammansättning har genomgått förändringar som skulle kunna förklara den uteblivna reduktionen av bröstcancermortalitet. Det har skett en viss ökad invandring i Sverige i slutet av 1980-talet och början på 1990-talet i de aktuella åldersgrupperna. Denna immigration har dock huvudsakligen kommit från länder med lägre nationell bröstcancersjuklighet än Sverige, det vill säga Jugoslavien, Iran, Irak och Somalia. Denna invandring förväntas, om något, minska mortaliteten i bröstcancer i landet.

Åldersdistribution inom åldersklassen 50–78 år i studiepopulationen är under studieperioden väsentligen oförändrad och bör därför inte påverka den rapporterade dödligheten i SCBs dödsorsaksregister. Utvecklingen för standardiserade dödsfall i studielandstingen hos kvinnor i åldern 50–79 år visar endast en marginell skillnad jämfört med våra ej standardiserade mortalitetstal, och en förändrad åldersdistribution kan sålunda inte förklara diskrepansen mellan de föreliggande resultaten och de kliniska prövningarna (Figur 2).

Tillräcklig observationstid?

En kritisk fråga avseende värderingen av resultat vid mammografisk hälsokontroll är om observationstiden är till-

ANNONS

räcklig. Eftersom de kliniska provningarna visar signifikanta reduktioner av mortaliteten från och med det femte året till och med den åttonde året, torde den föreliggande observationstiden 6–10 år vara tillfyllest. Denna slutsats stärks av att den observerade populationen är cirka tio gånger större än den i de kliniska provningarna (Figur 4). Om den kalkylerade reduktionen av mortaliteten i bröstcancer verkligen hade skett i Sverige skulle vi ha sett en reduktion av mortaliteten i åldersklassen 50–78 år, motsvarande cirka 200 fall per år i den nationella statistiken från och med början av 1990-talet, då > 80 procent av kvinnorna i åldern 50–69 år under mer än fyra år var inkluderade i hälsokontroller med mammografi. En sådan reduktion står inte att finna i SCBs statistik.

Ett problem uppstår när det nationella dödsorsaksregistret använts för att bedöma utfallet av hälsokontroller med mammografi. I de kliniska provningarna inbjuds ej kvinnor med tidigare diagnostiserad bröstcancer, medan dessa kvinnor ingår i de årligen rapporterade nationella siffrorna. Den rapporterade mortaliteten i ålderklassen 50–78 år i denna studie är således »kontaminerad» av de redan diagnostiserade bröstcancerfallen. Den nationella statistiken inkluderar alla bröstcancerfall, även de som insjuknat före starten av hälsokontroller, vilket ökar variabiliteten i skattningen av ändringar i antalet döda i bröstcancer. Den kalkylerade mortalitetsreduktion i denna studie får emellertid en mindre spridning på grund av det stora antalet observationer. En direkt jämförelse mellan studielandstingen och Östergötland/Kopparbergsstudien kan därför göras när man korregerat för populationsstorleken.

»Den kliniska provningseffekten»

En möjlig förklaring till skillnaderna mellan resultaten vid mammografisk hälsokontroll i de svenska kliniska provningarna och vardagspraktiken kan vara att den kliniska provningen i sig har en effekt – »den kliniska provningseffekten». En sådan innehåller åtminstone tre viktiga delmoment:

1. Öppna icke blinda studier inkluderar en större »placeboeffekt» som en del av behandlingsresultaten än motsvarande utredningar och behandlingar i rutinsjukvården. Den positiva förväntanseffekten som ses vid kliniska provningar, med förhoppningar om bättre bot än tidigare, och som förstärker behandlingsresultaten är väl känd för farmakoterapi, och denna effekt saknas ofta i rutinsjukvården.
2. Personalen som selekteras till provningar är ofta bättre tränade och mer

entusiastiska än ordinarie personal i vardagspraktiken.

3. Individuer i kontrollgruppen i de kliniska provningarna som känner till att andra kvinnor i landstinget får vara med i en klinisk provning kan uppfatta sin egen prognos vid bröstcancersjukdom som sämre, därför att de inte blev utvalda att vara med i studiegruppen. Denna »noceboeffekt» har troligen begränsat inflytandet på en effektvariabel som mortalitet, men den kan inte helt uteslutas som en delorsak i den kliniska provningseffekten [28].

Den kliniska provningseffekten kan möjligen förklara varför signifikanta reduktioner ses i kliniska provningar men inte i vardagspraktiken.

Biverkningar av hälsokontroll med mammografi

Biverkningarna av mammografihälsokontroll har kommit att uppmärksammas allt mer, ju längre tid dessa hälsokontroller pågått. Falskt positiva mammogram som resulterar i förnyad kallelse och förnyad undersökning, biopsier och kirurgiska ingrepp är de mest frekventa beskrivna biverkningarna av mammografiscreening [6, 14–16, 19, 20].

Vid studier av mammografihälsokontroller i Stockholm fann man att falskt positiva återkallade var 4,69 procent i första omgången och 2,9 procent i den andra omgången. Som följd av dessa utsattes 1,09 procent av kvinnorna i första omgången och 0,9 procent i andra omgången för biopsi. Vidare fick 0,24 procent respektive 0,09 procent av deltagande kvinnor genomgå bröstkirurgi som konsekvens av falskt positiva mammogram [6]. Detta kan tyckas vara små tal men utslaget på hundratusentals kvinnor i mammografihälsoprogrammen blir det åtskilliga tiotusentals kvinnor som drabbas (Tabell III). Joann Elmore och medarbetare rapporterade dessutom nyligen i *New England Journal of Medicine* en ökande andel kirurgi vid falskt positiva mammogram, allt eftersom mammografiprogrammen fortskrider [19]. Vidare visade den studien att den kumulativa risken för en enskild kvinna att drabbas av minst ett falskt positivt mammogram var 49,1 procent efter tio mammografier, det vill säga av de kvinnor i åldern 50–69 år som fullföljer det rekommenderade svenska programmet löper varannan kvinna risk att minst en gång under dessa 20 år få ett falskt positivt resultat och att därmed bli återkallad för förnyad undersökning, om de amerikanska erfarenheterna även gäller i Sverige.

Den kumulativa risken att utsättas för biopsi eller kirurgi, som följd av falskt positiva mammogram, var i sam-

ma amerikanska material 18,7 procent efter tio mammogram, det vill säga var femte kvinna som fullföljer programmet kan komma att utsättas för onödig biopsi eller bröstkirurgi.

Wright och Müller rapporterade i sitt arbete högre frekvens av falskt positiva resultat och kirurgiska procedurer än de svenska och amerikanska mammografistudierna [15]. Vad som är korrekta siffror i detta sammanhang är svårt att fastställa, men biverkningarna blir utan tvivel omfattande när hela populationer kvinnor kallas till mammografihälsokontroll.

Påtagliga, emotionella och fysiska problem rapporterades i den återkallade gruppen kvinnor, upp till åtta månader efter invitation till mammografihälsokontroll [29]. Även självmord som konsekvens av falskt positiva mammogram har rapporterats från England [30]. Sachs studerade livskvalitet för individer som klassades som sjuka i samband med screening och fann stora förluster av livskvalitet vid hälsokontroll med kolesterolemätning [31]. Vidare har det vid kardiovaskulära screeningprogram visats att »sjukdomsetikettering» kan leda till långsiktigt lägre inkomst, reducerad livskvalitet och högre sjukfrånvaro hos dem som får diagnosen hypertoni [32].

Det finns inte några data samlade i Sverige om biverkningarna av mammografihälsokontroller utanför de landsting som har haft kliniska provningar. Det föreligger dock inte någon uppenbar anledning att förmoda att biverkningarna är lägre i rutinsjukvården än i de kliniska provningarna.

Etiska regler vid hälsokontroll

Det är förvånande att vi i Sverige med ett mycket välutvecklat system för att rapportera biverkningar av läkemedel, inte har övervägt att införa ett likvärdigt rapporteringssystem för biverkningar av hälsokontroller. Ett sådant register skulle vara värdefullt för att medge en mer komplett risk–nyttaanalys vid uppföljning och kvalitetsutveckling av genomförda program. Det är särskilt viktigt när det är friska människor som kallas in till hälsokontroller och som löper en okänd risk att skadas av dessa.

Samma etiska regler borde gälla vid hälsokontroll som vid klinisk provning, det vill säga patienten borde få full information om alla kända konsekvenser, såväl positiva som negativa, och under-teckna ett »informerat samtycke» innan hälsokontroll utförs. Vidare skulle det vara obligatoriskt för de ansvariga att rapportera biverkningar av undersökningen. Vi tror att svenska folket vore tacksamt om Socialstyrelsen inför bi-

verkningsregister och informerat samtycke för hälsokontroller.

Med de fakta som presenterats i den här artikeln för handen borde mamмоgrafihälsoprogrammen i Sverige omprövas.

*

Vi tackar Yvonne Lönn, SCB, för arbetet med dödsorsaksregistret. Professor emeritus Lars Werkö, Stockholm, professor emeritus James McCormick, Dublin och med dr Carl Edvard Rudebeck, Stockholm, tackas för goda referensråd till artikeln.

Referenser

1. Allmänna råd. Mammografiscreening – hälsokontroll för tidig upptäckt av cancer. Stockholm: Socialstyrelsen, 1986. SoS rapport 1986: 3.
2. Andersson I, Aspegren U, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297: 943-8.
3. Lenner P, Jonsson H. Excess mortality from breast cancer in relation to mammography screening in northern Sweden. *J Med Screen* 1997; 4: 6-9.
4. Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening – preliminary report on the mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: 49-56.
5. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971; 215: 1777-85.
6. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-8.
7. Skrabanek P. Cost-effectiveness of breast cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 1991; 7: 633-5.
8. Wright CJ, Mueller CB. Screening, mammography and public health: the need for perspective. *Lancet* 1995; 346: 29-32.
9. Nyström L, Larsson LG, Rutqvist LE, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S et al. Determination of cause of death among breast cancer cases in the Swedish randomized mammography screening trials. *Acta Oncologica* 1995; 84: 145-52.
10. Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two-county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 107-17.
11. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten false positive screening mammograms and clinical examinations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1089-96.
12. Lidbrink E, Elfving J, Frisell J, Jonsson E. Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analysis of false positive cases from the Stockholm trial. *BMJ* 1996; 312: 273-6.
13. Hälsundersökning med mamмоgrafi. Stockholm: Socialstyrelsen, 1998. SoS rapport 1998: 17.
14. Blanks RJ, Moss SM. Monitoring the performance of breast screening programmes allowing for geographical variation in breast cancer. *J Med Screen* 1996; 3: 82-4.
15. Prior P, Woodman CBJ, Wilson S, Threlfall AG. Reliability of underlying incidence

rates for estimating the effect and efficiency of screening for breast cancer. *J Med Screen* 1996; 3: 119-22.

16. Garne JP, Aspegren K, Balldin G, Ranstam J. Increasing incidence and declining mortality from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 69-74.
17. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*, eight edition. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1989.
18. Skrabanek P, McCormick J. *Follies & Fallacies in Medicine*. Glasgow, Scotland: Tarragon Press, 1989: 11-25.
19. Weil JG, Hawker JI. Positive findings of mammography may lead to suicide [letter]. *BMJ* 1997; 314: 754.
20. Sachs L. Is there a pathology of prevention? The implications of visualizing the invisible in screening programs. *Culture, Medicine and Psychiatry* 1995; 19: 503-25.

En fullständig referenslista kan erhållas från Göran Sjönell, Kvartersakuten Matteus, Surbrunnsgatan 66, 113 27 Stockholm.

Summary

Mammographic screening does not reduce breast cancer mortality

Göran Sjönell, Lars Ståhle

Läkartidningen 1999; 96: 904-13

The outcome of a Swedish mammographic screening programme has been studied by analysis of official health statistics for 1987-96. The study series comprised 605,260 women (70 per cent of those aged 50-69 years at inclusion in the mammography programme), representing 4,908,176 woman-years, 1,932,353 mammographies, and 6,713 deaths due to breast cancer. The observed number of deaths was 55 (0.8%) less than would have been expected had the screening not been performed (ns), whereas findings in the Two County Council study suggest that the reduction in mortality should have been 28 per cent (n=739) for the group and period studied. Thus, the cost of saving a single life was estimated to have been SEK 18-25 million (=GBP 1.3(1.8 m, USD 2.36(3.17 m)).

Correspondence: Dr Göran Sjönell, Kvartersakuten Matteus, Surbrunnsgatan 66, SE-113 27 Stockholm, Sweden. E-mail: wonca@sjonell.se

Note. An English version of the article is available on Internet: www.famnetdoc.com

LITTERÄRA LÄKARE

En bok om

FRANÇOIS RABELAIS
TOBIAS SMOLLETT
JEAN PAUL MARAT
EMIL AARESTRUP
ARTHUR CONAN DOYLE
ANTON TJECHOV
WILLIAM SOMERSET
MAUGHAM
ALFRED DÖBLIN
GOTTFRIED BENN
MICHAEL BULGAKOV
LOUIS-FERDINAND CÉLINE
WALKER PERCY
GERHARD VESCOVI
RICHARD SELZER
NAWAL EL SAADAWI
OLIVER SACKS
CLAES ANDERSSON
PAAL-HELGE HAUGEN
EVA STRÖM

LARS-ERIK BÖTTIGER har under många år intresserat sig för läkare vars litterära insatser gjort dem kända i vida kretsar. Ett resultat av detta är de uppskattade författarporträtt han skrivit i *Läkartidningen* och som nu – inklusive en utförlig översikt över den svenska läkarparnassen – finns samlade i en rikt illustrerad bok på 176 sidor. Han vill med den visa att det i alla tider funnits läkare som sett helheten – och haft förmåga att uttrycka den i ord.

LITTERÄRA LÄKARE kostar 160 kronor och kan beställas med kupongen nedan.

Beställer härmed

..... ex Litterära Läkare

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
”Litterära Läkare”

Beställning per fax:
08-20 76 19