

Incidens och dödlighet i bröstcancer under 25 år

Internationella och regionala jämförelser

Sammanfattat

- Det är svårt att visa vilka effekter på dödligheten som screening med mammografi mot bröstcancer har. Det krävs lång uppföljningstid, och behandlingen förbättras successivt.
- Såväl incidensen som dödligheten i bröstcancer stiger i de flesta länder i Europa, men dödligheten är sjunkande i Sverige, Holland och Storbritannien, vilka startade screeningprogram under 1980-talet.
- I Sverige har dödligheten sjunkit mer i de landsting som introducerade screening under kontrollerade former, dvs som forskningsprojekt, vid mitten av 1980-talet än i områden som började screena senare, och då som rutinverksamhet.
- Effekten är störst bland äldre kvinnor, dvs de som förväntas ha störst nytta av tidig upptäckt av bröstcancer.

Såväl incidens som dödlighet i bröstcancer har ökat kraftigt i de flesta europeiska länder från 1970 fram till mitten av 1990-talet. Däremot har Sverige trots en hög incidens en mycket låg och

till och med sjunkande dödlighet i bröstcancer. Vidare är Sverige, Holland och Storbritannien de enda länder i Europa som haft en sjunkande dödlighet. Danmark tillhör de länder som har den högsta bröstcancerdödligheten i Europa.

För att kunna studera effekterna av mammografiscreening på dödligheten i bröstcancer i Sverige krävs dels lång uppföljningstid, dels att man kan ta hänsyn till att landstingen introducerat mammografiscreening vid olika tidpunkter.

Tre grupper har studerats

Därför indelades landstingen i tre grupper: en tidig grupp, som startade med screening före 1980; en grupp som startade i mitten av 1980-talet och en grupp som introducerade screening sent, dvs 1990 eller senare.

Resultaten visar att dödligheten sjunkit mest i de landsting som tidigt startade med mammografi, och att effekten är störst i de åldersgrupper som kan förväntas ha haft nytta av screeningen. De landsting som introducerade screening vid mitten av 1980-talet har haft en tydligare nedgång av dödligheten i bröstcancer än de som startade sent; de uppvisar dock inte en lika posi-

tiv utveckling som de som startade ännu tidigare.

Screeningen har ifrågasatts

Under våren och sommaren 1999 ifrågasattes nyttan av mammografiscreeningen, först i en artikel av Sjönell och Ståhle i Läkartidningen [1], senare i tre artiklar i Svenska Dagbladet 20–27 juli 1999. Svenska Dagbladet citerade återigen artikeln i Läkartidningen, men också en ej vetenskapligt granskad rapport som angav att de randomiserade studierna hade brister, bl a att de efter ett antal år även inbjudit kontrollgrupperna till screeningen.

Konsekvensen av att kontrollgruppen inbjudits tidigare bör, tvärtemot vad som angavs i Svenska Dagbladet, innebära att man underskattat effekterna av de randomiserade studierna eftersom kontrollgruppen kan ha fått en lägre dödlighet än de annars skulle ha fått.

Sjönell och Ståhles studie bemöttes i flera inlägg [2-5], bl a för deras antagande att den trend i bröstcancerdödlighet de såg för perioden 1970–1986 skulle fortsätta i exakt samma riktning som tidigare. Detta antagande saknar empiriska belägg och kan ifrågasättas på flera grunder.

Dessutom har hälften av de kvinnor

Författare

MÅNS ROSÉN

professor, chef, epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, Stockholm

ANNIKA LUNDIN

statistiker, epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, Stockholm

LENNARTH NYSTRÖM

biostatistiker/epidemiolog, institutionen för folkhälsovetenskap och klinisk medicin, Umeå universitet

LARS ERIK RUTQVIST

docent, överläkare, onkologiskt centrum/samhällsmedicin, Stockholm

MAGNUS STENBECK

chef för analyssektionen, epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, Stockholm

MATS TALBÄCK

statistiker, epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, Stockholm.

som dog i bröstcancer under perioden 1987–1996 fått sin bröstcancerdiagnos innan screeningen startade och således inte kunnat dra fördel av interventionen. Om man också beaktar att det tar tid innan alla kvinnor erbjudits screening, att inte heller alla deltar i screeningen osv, blir det mindre än en tredjedel av Sjönells–Stähles studiepopulation som exponerats för screeningen.

Valet av landsting, där Sjönell och Ståhle exkluderade de landsting som började tidigt respektive sent med mammografiscreening, försvarar också möjligheterna till jämförelser. Genom att i stället gruppera landstingen efter vid vilken tidpunkt som screeningen introducerades får man bättre möjligheter att avläsa skillnader i effekt.

I föreliggande artikel redovisas utvecklingen av incidens och dödlighet i bröstcancer under 25 år såväl i Sverige som internationellt, och i vad mån dessa trender kan vara relaterade till effekter av mammografiscreening. Inledningsvis redovisas skillnader i möjligheterna att tolka resultat mellan kontrollerade utvärderingar (randomiserade försök) och uppföljning av mammografiscreening när den införs i löpande verksamhet i hela landet.

Metodproblem vid utvärdering och uppföljning

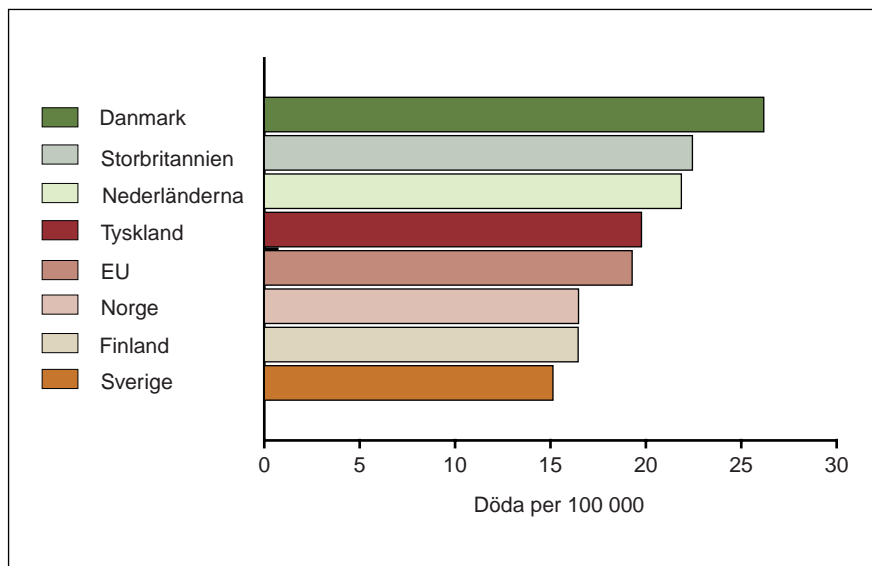
Den ideala studieuppläggningsen för att utvärdera effekterna av en medicinsk metod är den randomiserade och kontrollerade studien, där individerna slumpas till studie- respektive kontrollgrupp. På detta sätt reglerar man att individerna i försöks- respektive kontrollgruppen i största möjliga utsträckning är jämförbara med avseende på alla andra faktorer än den som skall utvärderas.

När det gäller mammografiscreening har inte mindre än sju randomiserade studier publicerats [6-13]. Fyra av dessa har genomförts i Sverige. Metaanalysen, baserad på individdata från samtliga svenska studier, visar på en minskning av dödligheten i bröstcancer med 24 procent [13]. I våras publicerades i *Lancet* en uppdatering av studien från Edinburgh, med resultat som överensstämde med de tidigare [12]. Även icke-randomiserade studier rapporterar likartade effekter som de randomiserade [14].

Resultaten från de olika studierna är mycket samstämmiga och alla utom en visar en minskning av dödligheten i bröstcancer i storleksordningen 20–30 procent.

Kanadastudien skiljer sig

Den enda studie som ännu inte visat någon effekt är den som genomförts i



Figur 1. Dödligheten i bröstcancer i några europeiska länder 1995 för åldersgruppen 0–64 år. Standardiserade dödstal (döda per 100 000, åldersstandardiserat efter europeiska standardbefolkningen).

Kanada [11]. Ofta hänvisas till den när man ifrågasätter mammografins värde utan att man dessförinnan har beaktat studiens uppläggning.

I den kanadensiska studien inbjöds kvinnor till allmän mammografi samt klinisk undersökning. De kvinnor som hörsammade denna inbjudan erbjöds sedan att delta i en randomiserad studie där studiegruppen fick mammografi och klinisk undersökning medan kontrollgruppen fick enbart klinisk undersökning.

Detta innebär att samtliga som inbjöds till den randomiserade studien hade genomgått ett screeningtillfälle (s k prevalensscreening), vilket medför att den förväntade effekten senare läggs med flera år.

Även kontrollgruppen genomgick screening med klinisk undersökning, vilket innebär att mammografiscreeningens effekter inte jämförs med en opåverkad grupp.

Screening minskar dödligheten

Det står därför utom allt rimligt tvivel att mammografiscreening under kontrollerade former minskar dödligheten i bröstcancer, åtminstone för kvinnor över 50 år. Det är däremot en mer subjektiv värdering om man tycker att mammografiscreeningens positiva effekter står i rimlig proportion till kostnaderna eller eventuella bieffekter, t ex falskt positiva resultat.

Att mammografi under kontrollerade former minskar dödligheten i bröstcancer i avgränsade geografiska områden är en sak, att studera effekter av mammografiscreening när denna genomförs i stor skala i hela landet är en helt annan.

De metodologiska problemen blir större i det senare fallet, där vi inte kan utesluta att andra faktorer påverkar incidens och dödlighet.

Några exempel på de svårigheter som finns

Några exempel kan illustrera svårigheterna:

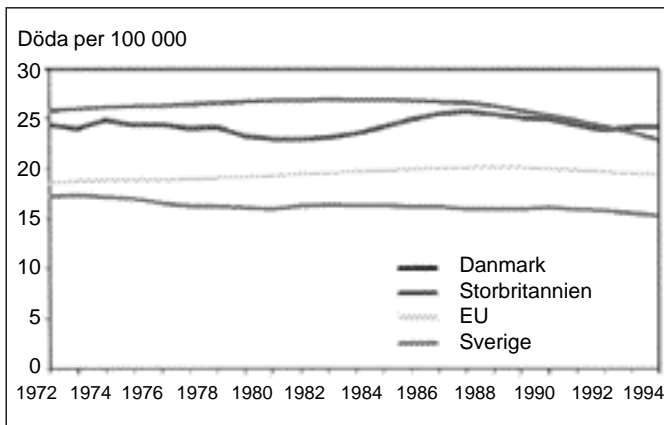
Förändringar i dödlighet sätts i relation till samtliga kvinnor i motsvarande åldrar. Eftersom inte alla kvinnor deltar i screeningen kommer effekterna av screeningen att spådas ut när de sätts i relation till alla kvinnor. En parallell är att effekterna av de flesta medicinska metoder inte syns när man mäter dem på befolkningsnivå. Incidensen påverkar naturligtvis dödligheten, och dessa bör stå i en viss relation till varandra. Om incidensen ökar kan en oförändrad dödlighet vara ett tecken på goda resultat. Å andra sidan kan en minskad dödlighet bero på förbättrade behandlingsmetoder snarare än på effekter av screeningen.

Prognosen för bröstcancer är relativt god. Ca 70 procent av de kvinnor som fått bröstcancer lever tio år efter det att de fått sin diagnos. Detta innebär emellertid att det tar lång tid innan man kan avläsa effekter av screening i form av minskad dödlighet.

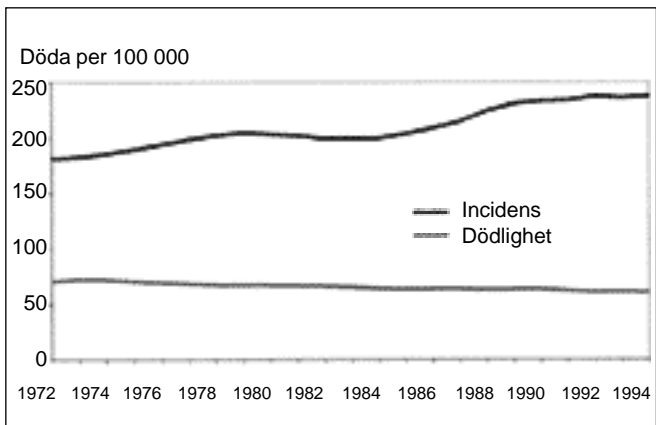
Material och metod

I föreliggande artikel redovisas internationella och regionala jämförelser av incidens och dödlighet i bröstcancer under perioden 1970–1996.

De internationella jämförelserna är baserade på WHO:s databas för Europa, »Health for All». De regionala analyserna för Sverige bygger på de nationella cancer- och dödsorsaksregistren vid



Figur 2. Dödligheten i bröstcancer i några europeiska länder 1972–1994 för åldersgruppen 0–64 år. Glidande femårsmedelvärden på antal döda per 100 000, åldersstandardiserat efter europeiska standardbefolkningen.



Figur 3. Incidens och dödlighet i Sverige 1972–1994 för kvinnor 40–84 år. Glidande femårsmedelvärden på antal döda per 100 000, åldersstandardiserat efter Sveriges kvinnliga medelbefolkning 1996.

Socialstyrelsens epidemiologiska centrum.

Materialen är åldersstandardiserade. De internationella jämförelserna redovisas för åldersgruppen 0–64 år, medan det svenska materialet är uppdelat på åldersgrupperna 40–49 år, 50–59 år, 60–69 och 70–84 år. Vi har exkluderat kvinnor över 84 år, bl a på grund av osäkerheten i underliggande dödsorsak för de allra äldsta.

Trenderna i det svenska materialet redovisas dels för hela riket, dels uppdelat på de fyra landsting som först startade med mammografiscreening (Gävleborg 1969, Malmö 1976, Dalarna 1977, Östergötland 1978), de sju landsting som startade i mitten av 1980-talet (Göteborg 1983, Bohuslän 1986, Västmanland 1986, Kalmar 1986, Jönköping 1986, Örebro 1987, Malmöhus 1987) och de fyra som sent introducerade screeningen (Sörmland 1990, Värmland 1993, Västerbotten 1995, Jämtland 1996).

Skälet till att vi indelat landstingen i grupper är för att dels få tillräckligt många observationer, dels undvika stora slumpmässiga variationer. Resultaten presenteras som glidande femårsmedelvärden. Valet av fyra, sju, respektive fyra landsting i respektive grupp kan naturligtvis diskuteras. Vi valde dessa grupper för att startåren inte skulle ligga för nära varandra. Vi har därför testat stabiliteten i våra beräkningar genom att inkludera ytterligare landsting i respektive grupp.

Dessa beräkningar förändrade inte de mönster vi ser.

Eftersom överlevnaden i bröstcancer är god och tidsperioden mellan mammografiundersökningar och död i bröstcancer är lång kommer de som screenats i en viss åldersgrupp, t ex 50–59 år, att vara betydligt äldre vid dödstillfället. Hypotesen är därför att eventuella effekter av mammografiscreening i

form av minskad dödlighet kommer att vara störst i de äldre åldersgrupperna.

Internationella jämförelser

Internationell statistik måste alltid tolkas med försiktighet på grund av att insamlingsrutiner och diagnostiska kriterier varierar. Statistiken visar emellertid intressanta mönster. Incidensen av bröstcancer stiger i de flesta länder i Europa. Generellt har länder i de nordliga och västliga delarna av Europa en högre incidens än syd- och östeuropeiska länder. Detta kan bero på skillnader i diagnostik och fertilitetsmönster. Att föda sitt första barn i hög ålder är en känd riskfaktor för bröstcancer, och kvinnor i Nord- och Västeuropa har historiskt fött sitt första barn i högre åldrar än de från Syd- och Östeuropa.

Den ökande incidensen generellt kan bero på att kvinnor i Europa numera ofta väntar med att föda barn tills de utbildat sig och etablerat sig på arbetsmarknaden.

Dödligheten i bröstcancer visar ett likartat mönster, med några undantag (Figur 1). Sverige har, tillsammans med Grekland och fyra mindre stater från forna Sovjetunionen, den lägsta dödligheten i bröstcancer i Europa för år 1995. Låg dödlighet har även de andra nordiska länderna med undantag för Island och Danmark.

Sverige är ett av tre länder i Europa som haft en minskande dödlighet i bröstcancer för perioden 1972–1994 (Figur 2), detta trots en relativt låg nivå redan från början. Förutom Sverige har endast Holland och Storbritannien uppvisat en nedåtgående trend i bröstcancerdödlighet, dock från en betydligt högre startnivå. Holland och Storbritannien startade nationella screeningprogram 1988 [15]. Internationella jämförelser visar att Sverige trots en hög bröstcancerincidens har en mycket låg,

dessutom sjunkande, dödlighet i bröstcancer.

Incidens och dödlighet i Sverige

Dödligheten påverkas av incidensen. Ökar incidensen, allt annat oförändrat, borde dödligheten öka i motsvarande grad. Introduktion av screening ger alltid initialt en ökad incidens, följt av en plåtå och sedan en viss temporär minskning (Figur 3). Fortsätter sedan screeningen kan man tänka sig att incidensen lägger sig på en något högre nivå än tidigare. Däremot skall screeningen inte resultera i att incidensen även långsiktigt fortsätter att öka. Det är då tal om en reellt ökad risk att få bröstcancer.

I Sverige har incidensen ökat sedan 1970 (Figur 3), säkerligen beroende delvis på introduktionen av screeningen, delvis på att en viss andel av ökningen är reell. Det intressanta är att denna ökning av incidensen i bröstcancer inte följts av en motsvarande ökning av dödligheten. Tvärtom ser vi en svag minskning av dödligheten.

Det finns tre tänkbara förklaringar till denna utveckling:

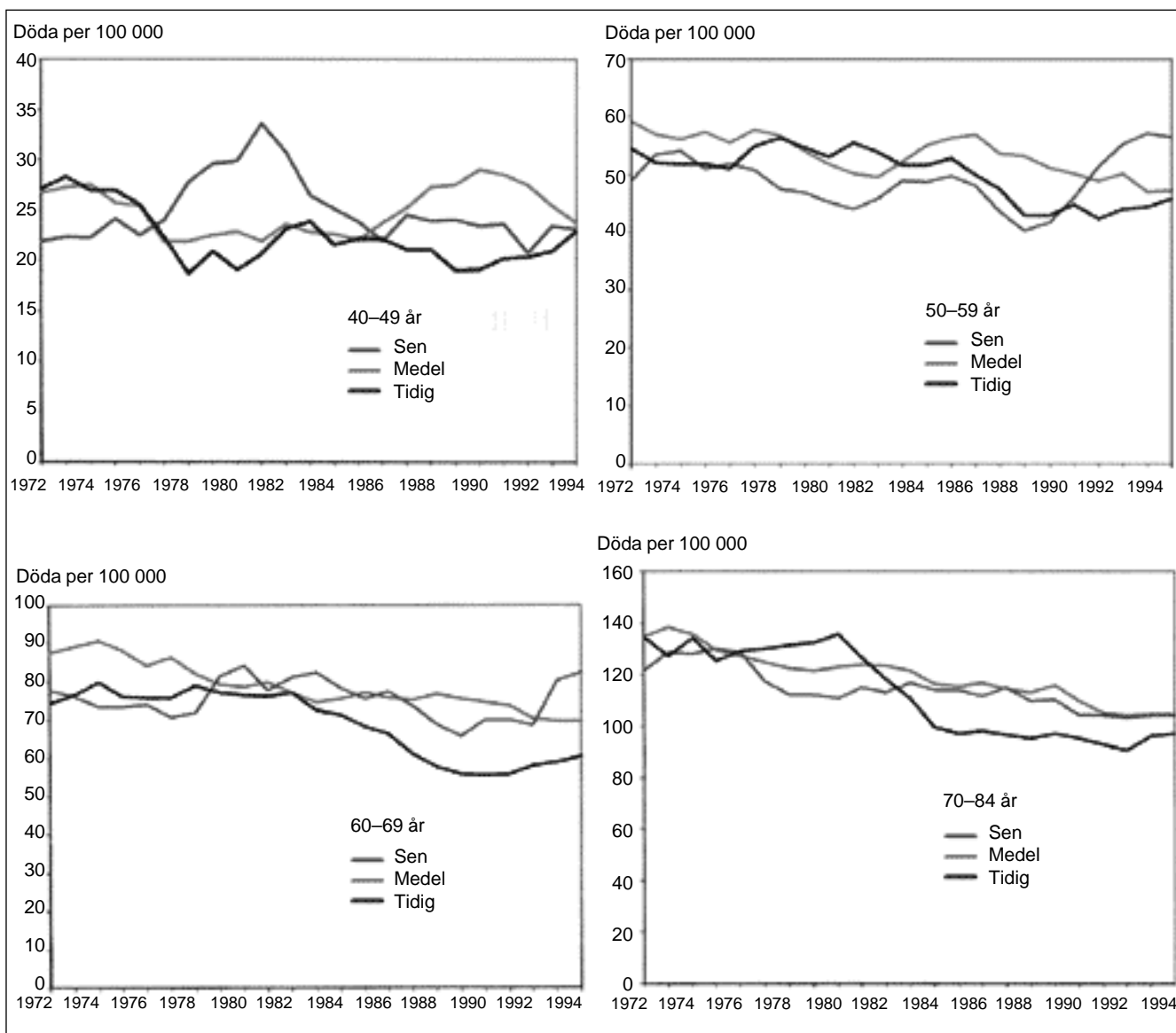
- att mammografiscreeningens effekter börjat märkas,
- att behandlingsmetoderna för bröstcancer har förbättrats,
- att mindre allvarliga cancerfall numera upptäcks.

Ingen av dessa förklaringar kan utslutas. En fortsatt analys kan emellertid ge vissa indikationer.

Regionala skillnader

En analys av dödligheten i landsting som introducerade mammografiscreening vid olika tidpunkter kan ge oss en viss vägledning om hur resultaten kan tolkas. För de landsting som introducerade screening före 1980 kan man för-

ANNONS



Figur 4. Dödlighet för landsting som införde mammografiscreening tidigt (Gävleborgs, Dalarnas och Östergötlands län, Malmö kommun), landsting som införde mammografiscreening i mitten av 1980-talet (Göteborg och Bohuslän, Västmanlands, Kalmar, Jönköpings, Örebro och Malmöhus län exklusive Malmö kommun) samt landsting som införde mammografiscreening sent (Jämtlands, Västerbottens, Värmlands och Sörmlands län). Glidande femårsmedelvärden på antal döda per 100 000, åldersstandardiserat efter Sveriges kvinnliga medelbefolkning 1996.

vänta sig en effekt av screeningen under 1980- och 1990-talen, men inte för de landsting som startade sent.

I åldersgruppen 40–49 år ser man, som förväntat, inga tydliga trendskillnader, och inte heller i åldersgruppen 50–59 år är mönstren tydliga, även om de landsting som startade tidigt har en något lägre dödlighet än de som startade sent (Figur 4). De som startade sent, dvs 1990 eller senare, har till och med i slutet av perioden en ökad dödlighet i åldersgrupperna 50–59 och 60–69 år.

I åldersgrupperna 60–69 och 70–84 år ses ett tydligt trendbrott omkring början av 1980-talet, då landsting som tidigt startade med mammografiscreening har en tydlig nedgång i dödlighet i bröstcancer med ca 20–30 procent. Även för de landsting som startade i mitten av 1980-talet (»medel») är tren-

den mer nedåtgående än för dem som startade sent.

Under 1970- och 1980-talen hade dessa landsting en högre dödlighet i bröstcancer än de som startade sent, men de har nu nått ner till samma nivåer.

Svårt tolka trender på befolkningsnivå

Att tolka trender i incidens och dödlighet på befolkningsnivå är inte lätt. Uppenbart är emellertid att Sverige har lyckats upprätthålla en internationellt mycket låg dödlighet i bröstcancer trots en hög incidens. Dessutom har dödligheten varit sjunkande i Sverige, vilket inte är fallet i många andra länder.

Nedgången i dödlighet är särskilt tydlig i de äldsta åldersgrupperna, vilket stämmer med hypotesen att effek-

terna kan förväntas vara störst hos de äldre kvinnorna. Detta beror dels på att de hunnit genomgå regelbunden mammografiscreening under perioden, dels på att den goda överlevnaden i bröstcancer gör att tidsperioden mellan mammografiundersökningar och död i bröstcancer är så lång att de som screenats i en viss åldersgrupp kommer att vara betydligt äldre vid dödstillfället.

Att dödligheten sjunkit mer i landsting som startade med screening tidigt (före 1980) än de som startade i mitten av 1980-talet, och att de som startade efter 1990 uppvisar den sämsta utvecklingen, är ytterligare en indikation på att mammografiscreeningen haft effekt.

Att med visshet förklara trender i dödlighet med utvecklingen av en särskild händelse i samhället eller utvecklingen av en specifik metod är nästan

aldrig möjligt. Vi kan t ex inte utesluta att ett ändrat medicinskt omhändertagande av bröstcancerpatienter i form av tamoxifenbehandling har bidragit till minskningen i dödlighet. Det kan dock inte förklara de regionala skillnaderna, om det inte är så att introduktionen av tamoxifen skett senare i landsting som sent startade med mammografiscreening.

Det finns andra tänkbara skillnader mellan de tre grupper vi studerat, t ex att de landsting som startade tidigt med screening gjorde detta i form av kontrollerade studier, medan de som gjorde det senare gjorde det som rutinverksamhet. En annan skillnad är att många landsting som startade sent ligger i mer glesbygdsbetonade län, och i norra Sverige, än de som startade tidigare. I vad mån och i vilken grad detta kan påverka tolkningen är svårt att bedöma utan närmare analyser.

Kvalitetssäkring

En kritisk analys kan emellertid ge vissa indikationer på vad som kan förklara trendutvecklingen. När det gäller mammografiscreening vet vi redan att screeningen under kontrollerade former minskar dödligheten i bröstcancer med 20–30 procent. Ansträngningarna bör i stället fokuseras på att följa och utveckla kvaliteten i screeningen i respektive landsting. Det är mycket sannolikt att kvaliteten i verksamheten kommer att variera mellan landstingen, och det ligger på varje landstings ansvar att förbättra sig härvidlag. Indikatorer på kvalitet är t ex deltagarfrekvens, andel återkallade, andel opererade, stadiefördelning m m.

Socialstyrelsens expertgrupp har närmare utvecklat rekommendationer för kvalitetssäkring vid hälsoundersökningar med mammografi [SoS-rapport 1998:17].

Referenser

1. Sjönell G, Ståhle L. Hälsokontroller med mammografi minskar inte dödlighet i bröstcancer. *Läkartidningen* 1999; 96: 904-13.
2. Rehnqvist N, Rosén M, Karlberg I. Socialstyrelsen om mammografiscreening: Analys av dödligheten kräver helt annan metodik. *Läkartidningen* 1999; 96: 1050-1.
3. Rutqvist LE. Mammografiscreening minskar dödligheten. Naturalförloppet, grova metoder ledde till felkalkyl om bröstcancer. *Läkartidningen* 1999; 96: 1210-1.
4. Tabár L. Mammografiscreeningens effekt kan inte bedömas med felaktigt underlag. *Läkartidningen* 1999; 96: 1763-4.
5. Rosén M, Rehnqvist N, Stenbeck M. Slutkommentar från Socialstyrelsen: Kvinnor – fortsätt gå på mammografi! Ny analysgrupp skall tillsättas. *Läkartidningen* 1999; 96: 1883.
6. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 349-55.

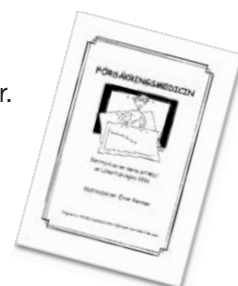
7. Tabár L, Fagerberg CJG, Gad A. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; I: 829-32.
8. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297: 943-8.
9. Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Follow up after 11 years – update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45: 263-70.
10. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women aged 39–49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80: 2091-9.
11. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian national breast screening study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1477-88.
12. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest APM, Hepburn W, Kirkpatrick AE, Muir BB et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast cancer screening. *Lancet* 1999; 353: 1903-8.
13. 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.
14. Shapiro S, Coleman A, Broeders M, Codd M, de Koning H, Fracheboud J et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 735-42.
15. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. 16-year mortality from breast cancer in the UK trial of early detection of breast cancer. *Lancet* 1999; 353: 1909-14.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

När Försäkringsmedicinska Sällskapet bildades för att främja försäkringsmedicinens utveckling samlades 14 artiklar publicerade i *Läkartidningen* 1996 till ett särtryck. Detta belyser hur försäkringsläkare arbetar inom allmän och privat försäkring och tar upp försäkringsmedicinska problem från patientens synvinkel.

Riskbedömning vid barnförsäkringar, etiska problem i samband med gentestning och försäkring, samt de kniviga ärenden som gäller nack-skulderbesvär, inklusive pisksnärtskador, behandlas bland annat i artiklarna.

Priset är 50 kronor.



Försäkringsmedicin

Beställer härmed.....ex av "Försäkringsmedicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker