

Bröstcancermortalitet i Malmö:

Påverkas screeningeffekten av deltagande och hormonanvändning?

Det är en allmän erfarenhet att tidig diagnos av en cancersjukdom förbättrar prognosen. Detta har också varit hypotesen i de randomiserade studier av effekten av hälsoundersökning med mammografi som genomförts i Sverige och annorstädes. Majoriteten av dess studier har visat en minskad dödlighet i bröstcancer och när det gäller de sammantagna svenska studierna en signifikant sådan sänkning [1].

SOPHIA MATSON

AT-läkare, doktorand, avdelningen för epidemiologi, samhällsmedicinska institutionen
sophia.matson@smi.mas.lu.se

INGVAR ANDERSSON

docent, verksamhetschef, avdelningen för diagnostisk radiologi, institutionen för radiologi och fysiologi

LARS JANZON

professor, avdelningschef, avdelningen för epidemiologi, samhällsmedicinska institutionen

JONAS MANJER

läkare, doktorand, avdelningen för epidemiologi, samhällsmedicinska institutionen; samtliga vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Resultaten låg till grund för den rekommendation om allmän hälsoundersökning med mammografi som utfärdats av Socialstyrelsen utgående ifrån att resultaten var representativa för hela befolkningen och att metoden är lämplig för allmän screening. På senare tid har såväl resultaten från de randomiserade studierna som resultaten av den allmänna hälsoundersökningen ifrågasatts [2, 3].

Det är välkänt att ohälsa är relaterad till sociala faktorer. Den socioekonomiska strukturen varierar i landet och den varierar också över tiden. I Malmö var t ex andelen invånare födda utomlands 22 procent 1998, vilket var betydligt högre än riksgenomsnittet på 11 procent; 1980–1981 var motsvarande andel 12 procent i Malmö respektive 7,5 procent i hela landet [4, 5].

Mortalitet och screeningdeltagande

Studier i Malmö visar att mortaliteten i bröstcancer varierar avsevärt mellan olika delar av staden. På liknande sätt varierar deltagandet i mammografisk hälsoundersökning. Såväl mortalitet som

deltagande har också varierat över tiden. En annan parameter som kan påverka resultatet av hälsoundersökningen, som också har ändrats över tiden, är användningen av hormonsubstitutionsterapi (HRT).

Randomiserade studier i Malmö

Malmö Mammographic Screening Trial, MMST I, startade i oktober 1976 och är en av fem randomiserade studier som genomförts i Sverige. Malmös kvinnliga befolkning född 1908–1932 randomiserades individuellt till att bli inbjudna till mammografi eller till en kontrollgrupp.

I motsats till Kopparberg-Östergötland (WE)-studien visade MMST I ingen signifikant minskning av bröstcancerdödligheten i studiegruppen vid analysen 1986, relativ risk (RR)=0,96 (95 procents konfidensintervall (CI) 0,68–

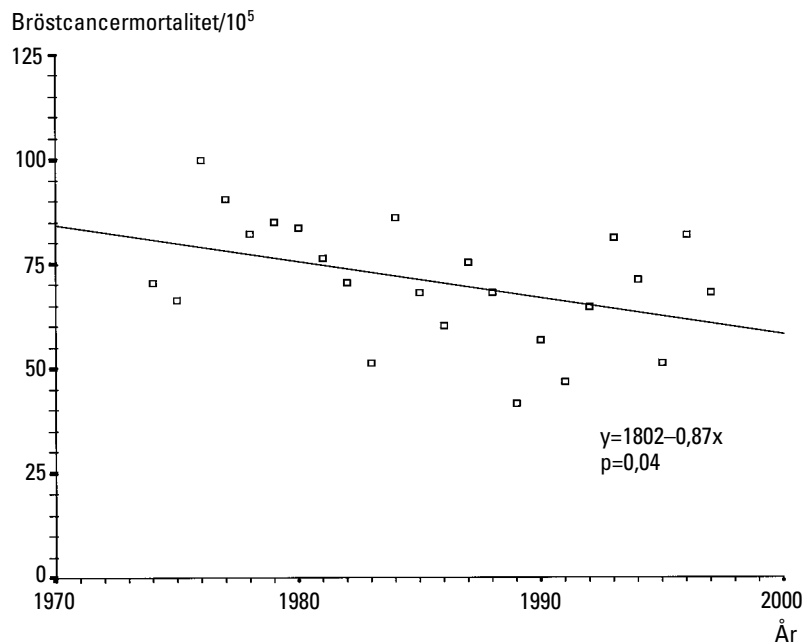
1,35) [6]. Vid uppföljningen av MMST I till och med 1989 var skillnaden mellan inbjudna och kontroller större, RR=0,81 (95 procents CI 0,62–1,07), dvs en 19-procentig minskning, men minskningen var fortfarande inte statistiskt signifikant [1].

I en utökad studie av kvinnor under 50 år, MMST II, fann man en statistiskt signifikant reduktion med 36 procent av bröstcancermortaliteten i interventionsgruppen [7].

Bröstcancermortalitet i Malmö

I Malmö minskade mortaliteten i bröstcancer under perioden 1977–1992, dvs från och med det att screening introducerades [8]. Vi har upprepat denna analys bland kvinnor mellan 50 och 79 år för perioden 1974–1997. Data hämtades från det lokala dödsorsaksregistret vid Samhällsmedicinska institutionen, Universitetssjukhuset MAS, och åldersstandardiserades med den kvinnliga befolkningen i Malmö 1991 som referens.

Totalt avled 785 kvinnor i bröstcancer under dessa år. Den årliga mortaliteten minskade under perioden och trenden var statistiskt signifikant, β -koefficienten: $-0,87$, p -värde: $0,04$ (Figur 1). Den genomsnittliga årliga bröstcancermortaliteten var före screening, mellan



Figur 1. Åldersstandardiserad årlig bröstcancermortalitet i Malmö 1974–1997.

1974 och 1977, 38,8/10⁵ och minskade från 36,7/10⁵ för perioden 1978–1984 till 27,3/10⁵ för 1985–1991. Under perioden 1992–1997 ökade dock mortaliteten något till 30,3/10⁵.

Variationer mellan stadsdelarna

Skillnader i bröstcancermortalitet över tid, eller mellan olika geografiska områden, kan betingas av skillnader i incidens eller överlevnad. Vi har tidigare undersökt detta samband i Malmö för perioden 1986–1996 [9]. Det visade sig att bröstcancermortaliteten varierade signifikant mellan olika stadsdelar.

Detta mönster hade ingen relation till incidens utan kunde istället relateras till skillnader i stadiefördelning, dvs i områden med hög bröstcancermortalitet var en större del av tumörerna mer avancerade (stadium II eller högre) vid diagnos. Avancerat stadium vid diagnos var vanligare i områden med många socialbidragstagare, hög andel arbetslösa, många personer med utländsk bakgrund och en hög proportion arbetare bland de förvärvsarbetande.

Trots allmän screening finns alltså stora geografiska skillnader i bröstcancermortalitet inom Malmö, och variationen kan främst förklaras av skillnader i stadium vid diagnos. Det faktum att stadium samvarierar med flera ogynnsamma sociodemografiska faktorer motiverar ytterligare studier av determinanter för sen upptäckt.

Deltagande i mammografiscreening

En aspekt på screeningverksamheten som fått lite utrymme i den senaste tidens debatt är deltagarfrekvens. Sjönell-Ståhle diskuterar huruvida ett lägre deltagande i den allmänna hälsokontrollen än i de kliniska provningarna kan vara orsaken till en utebliven minskning av bröstcancermortaliteten [2]. De redovisar data för deltagande i första och andra screeningomgången i hälsoprogrammen, och konstaterar att skillnaden inte är tillräckligt stor, jämfört med de kliniska provningarna, för att kunna förklara de uteblivna resultaten.

Malmö kan utgöra ett undantag. MMST I [6] skiljde sig från övriga svenska studier bland annat i fråga om deltagarfrekvens; 74 procent av kvinnorna i åldrarna 45–69 år som bjöds in till mammografi deltog i första screeningomgången, att jämföra med 89 procent i WE-studien, 82 procent i Stockholm och 84 procent i Göteborgsstudien [1] (Tabell I).

Vid uppföljningen av det *allmänna* screeningprogrammet, som startade 1990, hade man redan vid introduktionen ett deltagande på i genomsnitt 65 procent, det vill säga en minskning med

Mortaliteten i bröstcancer varierar avsevärt mellan olika delar av Malmö.

8 procentenheter jämfört med den randomiserade studien (Tabell I).

Minskningen i deltagande över tid ses genomgående i alla åldersgrupper, och deltagandet är generellt lägre bland äldre. Detta illustrerar behovet av att kontinuerligt följa trenden i deltagarfrekvens, och att skillnaden kan vara stor jämfört med första och efterföljande screeningomgångar.

Möjliga orsaker till minskat deltagande

I Malmö hade en stor del (36 procent) av kvinnorna deltagit i försöken, ända upp till åtta screeningomgångar, innan de blev del av det allmänna screeningprogrammet. En av förklaringarna till det minskade deltagandet kan vara att motivationen sjunker med tiden. En annan orsak kan vara att en avgift på 120 kr infördes år 1991. I en nationell studie [10] fann man dock inget samband mellan patientavgiftens storlek och deltagande.

Deltagarfrekvensen under perioden 1991–1994 i Malmö som helhet var 65 procent, men det fanns stora skillnader i deltagande mellan olika områden: från 57 procent till 77 procent. Lågt deltagande samvarierade med flera socio-

demografiska faktorer såsom låg medelinkomst och hög andel arbetslösa, hög andel med utländsk bakgrund samt hög andel med socialbidrag [11]. Det är således samma faktorer som samvarierar med lågt deltagande i screeningen som med avancerat stadium vid diagnos.

Specifika Malmöförhållanden

Det är viktigt att peka på flera förhållanden som är speciella för Malmö och som kan ha påverkat resultaten. Det är sedan tidigare känt att deltagande i allmän screening är jämförelsevis lågt i storstadsområden. En förklaring kan vara att den privata sektorn erbjuder mammografi. Bland kvinnorna i kontrollgruppen i MMST I hade 24 procent undersökts med mammografi under studieperioden, och en del av dessa kanske fortsatte att undersöka sig i privat regi även efter 1990 då de inbjöds till det allmänna hälsoprogrammet.

Detta är en möjlig förklaring till det låga deltagandet i Malmö. Detta förklarar dock inte skillnaden i deltagande mellan Malmö och andra delar av landet med tillgång till privat screening.

Istället kan orsaken vara att individre-

Tabell I. Deltagande i procent per åldersklass i Malmö över olika perioder.

Typ av verksamhet	50–54 år	55–59 år	60–64 år	65–69 år	Medel 50–69
MMST I					
1:a screening 1977–78	80	76	72	64	73
MMST I					
4:e screening 1982–83	76	74	68	58	69
Allmänt screeningprogram					
1:a screening 1990–94	67	66	65	63	65
Allmänt screeningprogram					
3:e screening	58	62	58	–	59

Är det kanske till och med dags för »mammografi-bussar« i områden med lågt deltagande?

laterade faktorer, som kan påverka beslutet att delta i hälsokontroll, även varierar mellan olika storstadsområden. Sådana faktorer kan, som antyds i denna studie, vara utländsk bakgrund, privatekonomi, arbetslöshet och utbildningsnivå.

En begränsning med denna studie är att det inte var möjligt att direkt jämföra screeningdeltagande i olika områden med stadium vid diagnos, eftersom deltagarfrekvens studerades under perioden 1990–1994 och stadium mellan 1986 och 1991.

Screeningmetod – minskad sensitivitet

Ett grundläggande krav på en screeningmetod är hög sensitivitet, dvs undersökningen skall med stor säkerhet kunna upptäcka bröstcancer. Mammografi har ansetts motsvara detta krav med förmåga att avslöja bröstcancer i prekliniskt och ibland till och med i preinvasivt stadium [6]. Den numera utbredda användningen av hormonsubstitutionsterapi kan ha ändrat detta förhållande.

HRT påverkar bröstparenkymets täthet [12], vilket kan försvåra upptäckten av en förändring i bröstet. Kavanagh och medarbetare har i Australien undersökt hur sensitiviteten påverkas av HRT användning [13]. Studien gjordes inom ett program för mammografiscreening liknade dem som bedrivs i Sverige. Alla kvinnor mellan 50 och 69 år bjöds in med tvåårsintervaller, och mammografi gjordes med bilder i två plan.

Under 1994 var det i denna befolkning 27 procent av alla kvinnor som använde HRT. Sensitiviteten var betydligt lägre bland dessa kvinnor (64,3 procent) än bland kvinnor utan HRT (79,8 procent). Dessutom minskade specificiteten något. Författarna uppskattade att ca 20 procent fler cancerfall skulle ha hittats bland kvinnor med hormonterapi om sensitiviteten hade varit densamma som för kvinnor utan HRT. Flera andra studier har visat liknande resultat [14].

Hormonanvändning i tidigare studier

Hormonanvändning var ett mindre problem i de tidigare randomiserade studierna eftersom relativt få medelålders kvinnor då använde HRT; i Kopparberg var det endast 9 procent under perioden

1977–1980 [12]. HRT-användning har emellertid snabbt ökat. I Malmö Förebyggande Medicin-kohorten [15], bland kvinnor 50–59 år gamla, var det under perioden 1983–1986, 13 procent som angav att de använde »något kvinnligt könshormon«. Detta ökade till 16 procent för tiden mellan 1987 och 1992. I Malmö Kost Cancer-studien [16] var användningen i samma åldersgrupp 26 procent under perioden 1991–1993, vilket ökade till 29 procent för tiden mellan 1994 och 1996. Erfarenheter från den mammografiska hälsoundersökningen är liknande.

Om det är så att var tredje kvinna nu använder HRT måste man fråga sig om slutsatserna från de randomiserade studier som gjordes i Sverige under 1970- och 1980-talen är relevanta idag. Är försämrad sensitivitet hos mammografiundersökningen en faktor som förklarar att effekten i den allmänna hälsoundersökningen inte motsvarar den förväntade?

Sammanfattande kommentar

Bröstcancerdödligheten i Malmö har visat en sjunkande tendens sedan tre decennier. Från 1992 och framåt, dvs efter det att screeningen blivit generell, har minskningen avtagit. Dessutom ser man nu betydande skillnader mellan olika delar av staden med avseende på såväl bröstcancerdödlighet som stadium vid diagnos.

Dessa fynd är förenliga med observationerna att deltagandet i screeningen både har minskat med tiden och varierar mellan olika delar av staden. Vår ekologiska analys antyder dessutom att såväl stadium vid diagnos som deltagande i screening är associerat med utländsk bakgrund och flera ogynnsamma socioekonomiska faktorer.

Deltagandet i mammografiscreening har sjunkit framförallt de senaste tio åren. Vår studie antyder att de med högst risk att avlida i bröstcancer ej kommer till undersökning. Vi måste nu fråga oss om det är möjligt att förbättra situationen. Hur skall man nå grupper med lågt deltagande? Är kulturella faktorer en orsak till lågt deltagande, och i så fall: kan de överbryggas?

Dags för »mammografi-bussar«?

Kan inbjudan ske på annat sätt än via individuellt inbjudningsbrev? Kanske är det till och med dags för »mammografi-bussar« i områden med lågt deltagande? Man måste också fråga sig hur den ökade användningen av HRT påverkar undersökningens kvalitet. Kanske kan den ogynnsamma effekten elimineras genom att göra ett uppehåll i hormonbehandlingen före hälsoundersökning?

Om trenderna i deltagande och mor-

talitet inte kan vändas måste man ställa sig frågan om de resurser som idag sätts på mammografiscreening kan användas till andra, mer effektiva, åtgärder för att minska lidande och död i bröstcancer.

Referenser

1. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-8.
2. Ståhle L, Sjönell G. Hälsokontroller med mammografi minskar inte dödlighet i bröstcancer. *Läkartidningen* 1999; 96: 904-13.
3. Götzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-34.
4. Planeringsavdelningen, stadskontoret, Malmö stad. Malmö statistisk årsbok 1982 och 1998. Malmö: planeringsavdelningen, stadskontoret, Malmö stad, 1982 och 1999.
5. Statistiska centralbyrån. Statistisk årsbok för Sverige 2000. Stockholm: Statistiska centralbyrån, 1999.
6. 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.
7. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 63-7.
8. Garne JP. Invasive Breast Cancer in Malmö 1961–1992 – An epidemiological study. Dissertation, Malmö, Sweden: Lund University, 1996.
9. Manjer J, Berglund G, Bondesson L, Garne JP, Janzon L, Lindgren A et al. Intra-urban differences in breast cancer mortality – A study from the City of Malmö in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 279-85.
10. Olsson S, Andersson I, Karlberg I, Bjurstam N, Frodis E, Håkansson S. Implementation of service screening with mammography in Sweden. From pilot study to nationwide program. *J Med Screen* [in press].
11. Matson S, Andersson I, Berglund G, Janzon L, Manjer J. Non-attendance in mammographic screening – a study of intra-urban differences from the city of Malmö in Sweden 1990–94. *Cancer Detect Prev* [in press].
12. Bergkvist L, Tabar L, Adami HO, Persson I, Bergstrom R. Mammographic parenchymal patterns in women receiving noncontraceptive estrogen treatment. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 503-10.
13. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-4.
14. Litherland JC. The effects of HRT on screening mammography. *The Breast* 2000; 9: 117-24.
15. Manjer J, Berglund G, Bondesson L, Garne JP, Janzon L, Malina J. Breast cancer incidence in relation to smoking cessation. *Breast Cancer Res Treat* [in press].
16. Berglund G, Elmståhl S, Janzon L, Larsson SA. The Malmö Diet and Cancer Study – design and feasibility. *J Int Med* 1993; 233: 45-51.