

Oversigt over ikke-randomiserede studier af mammografiscreeningsprogrammer



Oversigt over ikke-randomiserede studier af mammografiscreeningsprogrammer

Udarbejdet af:

*Susanne Oksbjerg Dalton, læge, vid. ass.
Institut for Epidemiologisk Kræftforskning
Kræftens Bekæmpelse
Strandboulevarden 49
2100 København Ø*

*Jørn Olsen, professor
Center for Epidemiologisk Grundforskning
Aarhus Universitet
Vennelyst Boulevard 6
8000 Århus C*

Oversigt over ikke-randomiserede studier af mammografiscreeningsprogrammer

© Susanne Oksbjerg Dalton, læge, vid. ass., Jørn Olsen, professor

Udgivet af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

Postboks 1881

2300 København S

E-mail: cemtv@sst.dk

Hjemmeside: www.cemtv.dk

ISBN: 87-91093-02-3

ISSN: 1399-0330

Denne rapport citeres således:

Dalton SO, Olsen J

Oversigt over ikke-randomiserede studier af mammografiscreeningsprogrammer

Medicinsk Teknologivurdering 2002; 4(1)

Layout & sats: *Peter Dyrvig Grafisk Design*

Tryk: *P.J. Schmidt A/S, Vojens*

Tilrettelæggelse: *Komiteen for Sundhedsoplysning*

Serietitel:

Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion:

Finn Børlum Kristensen, Mogens Høder, Leiv Bakketeig



Trykt med vegetabiliske farver uden opløsningsmidler
på miljøgodkendt papir.

Indhold

Forord	5
1. Sammenfatning	7
1.1 Konklusion	10
2. Oversigt over ikke-randomiserede studier af mammografiscreeningsprogrammer	11
2.1 Metode	11
2.2 Mammografi og mortaliteten af brystkræft	13
2.3 Mammografi og andre effektmål	16
2.4 Deltagelse i mammografiscreening	18
2.4.1 <i>Observationelle studier.</i>	19
2.4.2 <i>Invitationen til mammografiscreening</i>	19
2.4.3 <i>Oplysningskampagner om mammografiscreening</i>	21
2.4.4 <i>Lægens rolle ved deltagelse i mammografiscreening</i>	22
2.4.5 <i>Prædiktorer for deltagelse</i>	24
2.4.6 <i>Prædiktorer for ikke-deltagelse</i>	31
2.5 Mammografitestens validitet	33
2.5.1 <i>Sensitivitet og specificitet</i>	33
2.5.2 <i>Falsk positive resultater og overbehandling</i>	36
2.5.3 <i>Stråleinduceret brystkræft</i>	37
2.6 Konklusion	38
3. Litteraturliste	41

Forord fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Nærværende litteraturoversigt er et af flere initiativer taget i MTV-instituttet (nu Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering – CEMTV) med henblik på at afdække evidensen for effekten af screening for brystkræft med mammografi. I tillæg til denne litteraturoversigt over de *ikke-randomiserede longitudinelle mammografiscreeningsstudier*, har CEMTV finansieret yderligere to oversigter. Den ene udgøres af et regelret Cochrane review over de *randomiserede studier af mammografiscreening*, men den anden udgøres af en kortere redegørelse over de *løbende, men endnu ikke publicerede mammografiscreeningsprogrammer*. Cochrane review'et blev publiceret oktober 2001 og redegørelsen kan findes på CEMTV's hjemmeside www.cemtv.dk

I opdraget til denne litteraturoversigt anmodede CEMTV forfatterne om at afdække den kliniske effekt på sygdomsspecifik og almen dødelighed påvist i ikke randomiserede longitudinelle studier af mammografiscreeningsprogrammer. Desuden at tilvejebringe informationer om deltagelsesfrekvenser, diagnostiseringsfrekvenser/hyppighed af fund og falske fund, prædiktive værdier samt karakteren af den efterfølgende diagnostik og behandling og resultaterne af denne.

Litteratursøgningen begrænser sig til en fritekstsøgning blandt engelsksprogede artikler i databasen Medline for perioden 1990 til 1999. Det er CEMTV's opfattelse, at søgningen i vid udstrækning har været dækkende for belysningen af den givne problemstilling, og at der i gennemgangen af de udvalgte artikler er gjort et grundigt analytisk arbejde.

Denne litteraturoversigt bør jævnfør de øvrige initiativer nævnt ovenfor ikke stå alene, men indgå som et værdifuldt bidrag til be-

lysningen af den tilgængelige evidens om effekten af mammografi-screening, og her ikke mindst de epidemiologiske parametre, som vedrører andre forhold end effekt på sygdomsspecifik og almen dødelighed.

Maj 2002

Centerchef

Finn Børlum Kristensen

1

Sammenfatning

Denne rapport indeholder en oversigt over ikke-randomiserede studier om mammografiscreeningsprogrammer. Screeningsprogrammer, hvor et eller flere af led i hele screeningsprocessen (sædvanligvis mammografiundersøgelsen) er tildelt ved randomisering, er ikke med i dette review, bortset fra studier om deltagelse i screeningsprogrammer.

Ud fra tilgængelig litteratur behandles følgende emner: mammografiscreenings effekt på den efterfølgende dødelighed af brystcancer og programmernes indflydelse på intermediære effektmål, såsom stadiefordeling og tumorstørrelse. Faktorer af betydning for kvinders deltagelse i screeningsprogrammer belyses i den næste del af oversigten. Endelig gennemgås analyser af sensitivitet og specificitet, konsekvenser af falsk positive testresultater for den enkelte kvinde og risikoen for stråleinduceret brystkræft som følgevirkninger til mammografiscreening.

Mammografi og mortaliteten af brystkræft

Alle de refererede observationelle studier om dødeligheden af brystkræft efter indførelse af mammografiscreening finder, at mammografiscreening kan reducere dødeligheden blandt kvinder over 50 år. Undersøgelserne viser bemærkelsesværdigt ensartede resultater, hvilket måske giver mistanke om publikationsbias. Endvidere må det fremhæves, at alle har metodemæssige problemer, såsom for kort opfølgning og manglende blinding i evaluering af dødsårsagerne med mulig differentieret misklassifikation til følge. Stigende grad af opportunistisk screening og indførelse af forbedrede behandlingsmuligheder for brystcancer, gør det svært at identificere årsagerne til den faldende mortalitet observeret i de aktuelle undersøgelser. Det må sammenfattende konkluderes, at studierne støtter antagelsen om, at mammografiscreening reducerer dødeligheden for brystcancer, men med begrænset styrke.

Mammografiscreening og andre effektmål

Alle studier finder som forventet, at stadiefordelingen bliver mere fordelagtig, tumorstørrelsen bliver mindre og andelen af brystcancerpatienter, der behandles med brystbevarende operationer, øges efter screening. Disse fund er dog ikke nødvendigvis udtryk for, at dødeligheden af brystcancer i sidste ende reduceres i populationen. Screening medfører tidlig diagnostik og dermed lead-time bias i overlevelsen ved sammenligning med cancerpatienter der ikke diagnosticeres ved screening og kan føre til overdiagnosticering. For den enkelte kvinde er faktorer som brystbevarende kirurgi og mindre adjuverende behandling af stor betydning, og de fleste diagnosticerede kvinder vil derfor føle, at de havde gavn af mammografiscreeningen.

Deltagelse i mammografiscreening

For at opnå den ønskede reduktion af dødeligheden af brystcancer, som er det vigtigste formål for mammografiscreening, er det væsentligt at opretholde en høj deltagelsesprocent. Deltagelsen er ofte lav i de analyser, vi har læst. I gennemgangen af litteraturen blev der rapporteret deltagelse på mellem 40% og 70% i de fleste studier. I enkelte tilfælde var der langt lavere deltagelsesprocenter, helt ned til 5%. Disse resultater sås i de fleste tilfælde for etniske minoriteter eller socialt dårligt stillede. I enkelte andre studier rapporteres om høje deltagelsesprocenter, helt op til 89%, ofte pionerprojekter drevet af ildsjæle, og formentlig mødt med stor bevågenhed.

Deltagelsen i mammografiprogrammet i Københavns Kommune var dog høj, 71% i første runde, med efterfølgende 65% og 63% i anden og tredje runde. Erfaringer fra andre nordiske lande viser tilsvarende eller højere deltagelsesprocenter.

Tiltag for at øge deltagelsen har i nogle tilfælde vist en – om end beskednen – effekt. Den personlige positive rådgivning fra den praktiserende læge har vist sig effektiv i sammenligning med blandt andet udførlig skriftlig information.

Kvindens alder spiller en rolle for, om den enkelte kvinde vælger at deltage. Næsten alle studier viser, at deltagelsen falder med alderen. Sociodemografiske faktorer såsom uddannelse, civilstand og indkomst spiller en rolle, mens logistiske faktorer som tilgængelighed, pris og afstand til klinik også er væsentlige. Mange kvinder synes at følge deres praktiserende læges anbefalinger, men brystkræft i familien, fornemmelse af egen risiko, anden screeningsadfærd og

angst er også betydende for om en kvinde vælger at deltage eller ej. Tidligere falsk positive fund synes ikke at mindske deltagelse i fremtidig screening. Intet tyder på, at kvinder med en særlig risiko for brystcancer fravælger at deltage i mammografiscreening, snarere tværtimod.

Det er forventeligt at man i Danmark vil se en lavere deltagelse blandt f.eks. ældre kvinder og kvinder fra de etniske minoritetsgrupper, men resultaterne fra det eksisterende program i København tyder på, at man her i landet vil kunne forvente en generel høj deltagelse, med mindre en kritisk presseomtale styret af nye resultater vil ændre dette.

Mammografitestens validitet

Alle studierne om sensitivitet og specificitet i mammografiprogrammerne baserer deres opgørelser på indirekte estimater af disse mål, bedømt ud fra sygdom fundet i de efterfølgende screeningsrunder eller cancere fundet i intervalperioden. Sensitivitet og specificitet er specifikke for det enkelte program i og med, at de er en funktion af sygdomsstadierne i den givne population med en given risiko-profil og med de givne diagnostiske teams. Derfor kan sensitivitets- og specificitetsmål ikke overføres umiddelbart fra den ene population til den anden. I litteraturen er der opgivet sensitivitetsmål, som varierer mellem 56% og 86%.

Antallet af falsk positive testresultater er et problem af stor vigtighed, idet sådanne fund medfører angst for den enkelte og omkostninger for samfundet. Det er blevet vurderet, at omkring halvdelen af kvinder, der deltager i ti screeningsrunder, vil have været udsat for et falsk positivt resultat, og en femtedel vil have gennemgået en overflødig biopsi.

Problemet med falsk positive tests er, at jo højere en sensitivitet man ønsker for et screeningsprogram, jo flere falsk positive testresultater vil man finde. Disse falsk positive resultater medfører angst, men det tyder på, at denne angst er forbigående. Disse falske fund synes f.eks. ikke at afskrække kvinden fra fortsat at deltage i screeningen.

Problemet med overbehandling af carcinoma in situ er ikke belyst i litteraturen, men det vurderes, at kun omkring en fjerdedel af disse forandringer fører til invasiv brystcancer inden for kvindens normale levetid. Der er ikke blandt kvinder særligt kendskab til denne problemstilling, og den er ikke i et eneste studie nævnt som en bar-

riere for deltagelse. Risikoen for stråleinduceret brystcancer bliver i litteraturen ofte beregnet ud fra forudsætningen om, at screening påbegyndes ved 40 års alderen. For 1000 kvinder, der screenes én gang årligt mellem 40 og 49 års alderen, vurderes strålerisikoen til maksimalt at kunne medføre 0,04 brystkræfttilfælde.

1.1 Konklusion

I modsætning til de eksperimentelle undersøgelser har de observationelle undersøgelser mulighed for at evaluere effekten af et mammografiprogram under rutinemæssig brug. Selv om studierne i denne oversigt støtter formodningen om, at mammografiscreening reducerer dødeligheden af brystkræft, kan der alligevel være mange gode grunde til ikke at indføre mammografiprogrammer. Det er ikke muligt for nogen at påberåbe sig at sidde inde med sandheden om mammografiscreenings effekt på sygelighed og dødelighed af brystcancer. Tilbuddet om screening vil altid kun være et tilbud, der må gives til en oplyst befolkning. Det er også vigtigt at understrege, at screeningsprogrammer må baseres på udstyr af god kvalitet betjent af et kompetent mandskab, og hvor alle arbejdsgange løbende kvalitetssikres. Screenings forholdsvis beskedne fordele kan formentlig let sættes over styr i ukyndige hænder samtidig med, at alle bivirkninger vil øges. Regelmæssig kvalitetskontrol er derfor nødvendig.

Der er grund til at understrege, at det er svært at skaffe objektiv evidens om screening. Mange aktører har interesser at forsvare. Screening medfører store udgifter (indtægter for andre), og screening er blevet en videnskabelig kamplads, hvor både tilhængere og modstandere synes at have meget stejle holdninger, der er svært modificerbare af videnskabelig evidens.

Vore egne interesser er knyttet til et ønske om en rationel udnyttelse af ressourcer til at forbedre befolkningens sundhed. Set i det lys, må screening for brystcancer prioriteres sammen med andre aktiviteter, selvom screening formentlig kan spare liv.

2

Oversigt over ikke-randomiserede studier af mammografiscreeningsprogrammer

2.1 Metode

Vi fik i opdrag at vurdere den observationelle evidens for effekten af mammografiscreening, for deltagelsen i mammografiscreeningsprogrammer og for mammografitestens validitet.

Litteratursøgningen til oversigten blev foretaget i november og december 1999 som en fritekstsøgning blandt engelsksprogede artikler i data-basen *Medline* for perioden 1990 til 1999. Der blev anvendt en relativt kompliceret søgestrategi, med forskellige synonymmer i flere kombinationer. Derved blev flere referencer opfanget gentagne gange, idet delsøgningerne ikke var gensidigt udelukkende. Denne strategi blev valgt for at sikre en bred gennemgang af den nyeste evidens på området. Der blev søgt på følgende ord: “mammography” i kombination med “participation” (135 referencer), “false positives” (131 referencer) og “side effects” (6 referencer). For kombinationerne “mammography” og henholdsvis “mortality” (251 referencer), “implications” (51 referencer) og “predictive value of tests” (70 referencer) blev udgivelsesperioden yderligere indskrænket til mellem 1996 og 1999. “Breast cancer” blev kombineret med “mammography” (1 reference), “screening” (45 referencer), “screening programme” (1 reference), “mortality” (44 referencer), “participation” (2 referencer), “false positives” (5 referencer) og “predictive value of tests” (6 referencer).

Desuden blev der søgt på “screening-mammography” (111 referencer), “screening-mammography-promotion” (1 reference) og “screening-mammography-utilitation” (1 reference).

Alle abstracts blev nøje gennemlæst og artikler til belysning af de relevante problemstillinger blev udvalgt og hjemkaldt, hvis abstract tydede på, at artiklen indeholdt information inden for de relevante emner. Undersøgelser omhandlende screening af genetisk disponerede kvinder blev udeladt, og det samme gjorde undersøgelser, der ikke var foretaget i vestlige eller industrialiserede lande. Alle observationelle studier, med angivelser af estimater for enten mortalitet af brystkræft eller intermediære effektmål som tumorstørrelse, tumorspredning eller overlevelse, blev udvalgt. Endvidere udvalgte studier, som undersøgte deltagelse i mammografiscreening og prædiktorer herfor. Disse undersøgelser kunne udover at være observationelle, også være af randomiseret design, hvor interventionen var et deltagelsesfremmende tiltag.

Til belysning af problemet med specificitet og sensitivitet blev både oversigtsartikler og enkeltstående studier medtaget.

I alt indgår 84 arbejder i denne oversigt.

Oversigten er baseret på hver artikels beskrivelse af materiale og metode, samt tabelafsnit. Gennemgangen følger ikke nogen a priori fastlagt protokol. Det er vor opfattelse, at det ikke er ønskeligt at opstille specifikke checklister og guidelines for ikke-randomiserede studier med en meget varieret anvendelse af mange designmuligheder og datakilder. Det vil give det indtryk, at et review kan baseres på en mekanisk gennemgang af studier, selv af ukyndige, hvilket er naivt og kan øge risikoen for fejlagtige konklusioner. Hvert studie må vurderes selvstændigt og i sin helhed. For hvert studie blev metodologiske problemer gennemgået. Ud fra en samlet stillingtagen til, hvorvidt undersøgelsesresultaterne kunne tilskrives confounding, bias eller manglende statistisk styrke, blev studiets bidrag til evidensen på undersøgelsesproblematikken vurderet. Ved vurdering af followup studier blev der taget stilling til, om den ikke-eksponerede gruppe kunne forventes at opnå de samme endpoint estimater, som man vil forvente i den eksponerede gruppe, hvis de havde været ikke-eksponerede. I case-kontrol studierne blev det vurderet, om der blev samlet på en sådan måde, at relevante risikoestimer fra den korrekte underliggende kohorte kunne beregnes. Det blev vurderet, om observationstiden startede på det rette tidspunkt, om der var komplet followup, om endpoint analyserne var blindet, og om der blev foretaget udtømmende confounderkontrol. I studier, hvor eksponeringsoplysningerne var baseret på selvrapporterede data,

blev risikoen for recall bias vurderet. Der blev lagt vægt på, hvorvidt analyserne var foretaget kritisk, dvs. om forfatteren forsøger at underkaste hovedresultatet kritiske tests i relevante subanalyser, dvs. om der blev foretaget relevante falsifikationsforsøg.

Korrelationsanalyser baseret på aggregerede data har helt andre metodologiske aspekter, der blev vurderet. Tværseksanalyser bidrager sjældent i betydende grad til den analytiske epidemiologi.

I oversigten gennemgås først de studier, som beskriver mortaliteten af brystkræft blandt kvinder, som har deltaget i screening, eller som evaluerer screeningsprogrammerne ud fra intermediære end points. Dernæst gennemgås studier, som estimerer deltagelsen i mammografiscreening, effekten af forskellige interventioner, som søger at øge deltagelsen i mammografiscreening og prædiktorer for kvinders deltagelse i mammografiscreening. Endelig gives en oversigt over studier, som vurderer problemer med falsk positive testresultater. En sammenfattende vurdering af de enkelte problemstillinger findes i det følgende.

2.2 Mammografi og mortaliteten af brystkræft

I alt ni ikke-eksperimentelle studier beskriver udviklingen i mortalitet af brystcancer efter indførelsen af screeningstilbud. Det drejer sig om fem deskriptive studier, et case-kontrol studie og tre kohorte studier. Endvidere gennemgås et oversigtstudie.

De fem deskriptive studier er korrelationsanalyser, som inkluderer vurdering af dødeligheden af brystkræft efter indførelse af mammografiscreeningsprogrammer i hhv. Sverige (1-3) for kvinder mellem 50 og 69 år, Østrig (4) for kvinder over 40 år og USA (5) for kvinder over 64 år. I disse studier er det ikke muligt at skelne indflydelsen af bedre behandling fra indflydelsen af screening, og graden af misklassifikation af dødsårsagen kan ikke estimeres. Endvidere er der i et af studierne ikke tilstrækkelig opfølgningstid til, at en effekt på dødeligheden kan tilskrives screening (4), og i det amerikanske studie kan lead time bias ikke udelukkes. Et enkelt af studierne (3) bruger som end point begrebet "excess mortality". Dette er den totale dødelighed blandt alle diagnosticerede med brystcancer fratrukket den forventede dødelighed, hvis de havde haft den samme dødelighed, som cancer patienter som helhed, divideret med det antal personer, der var i populationen. Dette begreb forsøger at omgå den diagnostiske usikkerhed ved den årsagsspecifikke døde-

TABEL 1**Analytiske observationelle studier over mammografiscreenings effekt på mortaliteten af brystkræft**

	Screenings-program ¹⁾	Screening	Aldersgruppe ²⁾	Design	Studieperiode	Population	Effektstørrelse ³⁾
Collette HJA et al., 1992 (6) Utrecht, Holland	1974-1984 5 runder m. 1, 1½, 2 og 4 års interval Deltagelse 72%	Mammografi og klinisk bryst- undersøgelse	50-64 år	Aldersmatchet case-kontrol studie	1974-1987	116 cases og 348 kontroller	OR 0,52 (95% CI, 0,21-0,83)
Hakama M et al., 1997 (7)	Finland Opstart 1987 m. 2 års interval Deltagelse 85%	Mammografi	50-59 år	Populations- baseret kohorte studie	1987-1992	89.893 kvinder inviteret mellem 1987-1989 og 68.862 kontrol kvinder	Kumuleret rate-ratio 0,76 (95% CI, 0,33-1,09)
Hakoma M et al., 1995 (8) Kotka, Finland	1982-1990 5 runder m. 2 års interval Deltagelse 43%	Mammografi, klinisk bryst- undersøgelse og undervisning i brystunder- søgelser	40-47 år	Populations- baseret kohorte studie	1982-1991	4319 inviteret og 6223 kontroller	Kumuleret rate-ratio 0,11 (95% CI, 0,00-0,71)
Van Dijk JAAM et al., 1997 (9) Nijmegen, Holland	Opstart 1977/78 m. 2 års interval Deltagelse 43%	Mammografi	68-83 år	Populations- baseret kohorte studie	1977-1990	7261 kvinder inviteret i Nijmegen og tilsvarende fødselskohorter i Arnhem	Kumuleret rate-ratio 0,80 (95% CI, 0,53-1,22)

1) Deltagelsesprocenter for første runde

2) Aldersgruppe ved inklusion i mammografiprogram

3) Effektmål alle for mortalitet af brystkræft

lighed, men er ikke, efter vores mening, uafhængigt af lead time bias eller selektionsbias. Således bidrager ingen af disse fem studier med større vægt til evidensen for en effekt af screeningsprogrammet, om end de alle viser en positiv effekt af screeningen på mortaliteten af brystcancer.

Karakteristika fra de fire analytiske observationelle studier af mammografiscreenings effekt på dødeligheden af brystcancer er opstillet i Tabel 1.

Case-kontrolstudiet er foretaget i Utrecht (6), og inkluderer 116 cases, som er kvinder døde af brystkræft, hver matchet med 3 kontroller. Der blev beregnet en OR for brystcancerdødelighed efter mammografiscreening på 0,52 (95% CI, 0,3-0,8) efter en gennemførelse af 5 screeningsrunder fra 1974 til 1984. Endvidere sås en la-

vere dødelighed af brystcancer i Utrecht i forhold til andre byer i Holland, hvor screening blev indført senere. Dette studie støtter, at mammografiscreening kan forebygge brystcancerdødeligheden på trods af problemer med manglende blinding ved evaluering af dødsårsagerne og derved mulig misklassifikation.

To finske (7,8) og et hollandsk (9) kohortestudier evaluerer mortaliteten af brystkræft efter indførelse af screening. I Finland begyndte den nationale brystcancerscreening i 1987 og blev gradvist (efter fødselsår) tilbudt alle kvinder i alderen 50-59 år med et screeningsinterval på 2 år. I et studie (7) indgik 90.000 kvinder i den screenede gruppe og ca. 70.000 i kontrolgruppen, bosat i de samme kommuner. Der sås en mindre dødelighed af brystkræft blandt screenede, men denne effekt forsvandt efter en opfølgningsperiode på 3-4 år, muligvis fordi man da indførte screening af kontrolgruppen. Undersøgelserne må forventes at være sammenlignelige, men dødsårsagerne blev ikke evalueret blindt, så mulig misklassifikation kan ikke afvises. Undersøgelsen taler dog for en beskedent reduktion af dødeligheden af brystcancer efter indførelse af mammografiscreening, selv om det er uventet at se en effekt efter blot 3-4 år.

I et andet finsk studie (8) fandtes en SMR for brystcancer blandt 4319 screenede kvinder mellem 40 og 49 år på 0,11 (95% CI, 0,0-0,7), der blev sammenlignet med 6223 ikke-screenede kvinder. Forfatterne angiver en sensitivitet af screeningstesten på 25%, hvilket gør det usandsynligt, at mammografiscreeningen kan medføre en så radikal formindskelse af dødeligheden og tyder på ukontrollerede metodologiske problemer. Selv om resultaterne støtter en screeningseffekt, er det ikke med særlig stor vægt.

Endelig gennemgås et hollandsk studie (9), hvor 7000 kvinder over 67 år i Nijmegen, screenet siden 1977-78, blev sammenlignet med kvinder bosat i Arnhem, hvor der ikke screenes i perioden frem til 1989. Der findes en reduktion af dødeligheden af brystcancer i Nijmegen på ca. 20% i forhold til dødeligheden af brystcancer i Arnhem. I den sidste 5 årsperiode blev SMR beregnet til 0,53 (95% CI, 0,27-1,04). Før introduktionen af screening var dødeligheden af brystcancer størst i Nijmegen, så confounding er mindre sandsynlig, men misklassifikation af dødsårsagerne kan ikke helt udelukkes, selv om der er forsøgt blinding af bedømmerne af dødsattesterne. Hvis forskellen i dødelighed skal tilskrives screening, må der have været en høj grad af selektion af højrisikokvinder inde i pro-

grammet, idet deltagelsen fra starten var under 50% og faldt til 4% i 8. screeningsrunde. Undersøgelsen taler for en positiv effekt af screeningen, også blandt ældre kvinder, selv om studiestørrelsen er beskeden, og der var metodemæssige problemer.

I en oversigt over resultaterne fra både eksperimentelle og ikke-eksperimentelle mammografistudier (10) fandtes, at resultaterne af de ikke-eksperimentelle studier generelt støtter resultaterne fra de randomiserede trials med en beskeden reduktion af dødeligheden efter introduktion af mammografiscreeningen.

Delkonklusion: Alle de ikke-randomiserede undersøgelser, som evaluerer mortaliteten efter indførelse af screeningsprogrammer, støtter hypotesen om, at mammografiscreening kan reducere dødeligheden af brystcancer for kvinder over 50 år. Resultaterne er overraskende ensartede og kan måske give mistanke om publikationsbias. Antager man, at screening medfører en relativ beskeden reduktion i brystcancerdødeligheden, vil man forvente, at enkelte studier viser ingen eller endog modsat effekt af grunde, der har rod i tilfældig variation. Selvom den samlede evidens taler for, at screening kan reducere dødeligheden af brystcancer, er der, set i lyset af de metodemæssige begrænsninger i den tilgængelige litteratur, fortsat gode grunde til at forholde sig skeptisk til et nyt screeningsprogram.

2.3 Mammografi og andre effektmål

Fire studier evaluerer mammografiprogrammer ud fra kliniske karakteristika for de screeningsdiagnosticerede tumorer (11-14). Karakteristika fra disse studier er opstillet i Tabel 2.

I Holland startede man national screening af kvinder mellem 50 og 69 år omkring 1988, og i 1991 var screening påbegyndt i alle regioner. Dette studie præsenterer intermediære mål for screeningseffekten frem til 1 januar 1993 (11). Der var 416.020 (75%) af de 550.630 inviterede kvinder, som deltog i perioden. Af disse blev 5162 (1,2%) kvinder fundet testpositive, 2525 (0,6%) havde brystcancer, hvilket svarede til tre gange den kliniske incidensrate. Den prædiktive værdi for et positivt testresultat var 36%, altså relativ lav for kvinder som blev screenet i 1990-91 og som ikke var første-gangsscreenede. Stadiefordelingen og tumorstørrelse var som forventet præget af tidligere stadier. En nødvendig, men ikke tilstrækkelig forudsætning for en positiv screeningseffekt er, at screening fører til en tidligere diagnose.

TABEL 2
Studier som evaluerer intermediære effektmål for mammografiscreening

	Screenings-program	Aldersgruppe	Design	Studieperiode	Studie-population	Udfald
NETB, 1995 (11) Holland	Start 1988 Mammografi hvert 2. år. Deltagelse 75%	50-69 år	Retrospektiv kohorte ¹⁾	1990-1992	55.630 kvinder inviteret	Cancer detektionsrate CIS Tumorstørrelse
Olivotto et al., 1999 (12) British Columbia, Canada	Start 1988 Mammografi årligt	40-74 år	Populationsbaseret case-studie	1989-1996	13.636 kvinder mellem 40-89 år diagnosticeret med brystkræft	Stadie Tumorstørrelse Histologi Brystbevarende kirurgi Strålebehandling Adjuverende kemoterapi Recidiv Død
Wu et al., 1999 (13) Pennsylvania, USA	Intet struktureret program i studieperioden	≥50 år	Populationsbaseret case-studie	1989-1992	406 kvinder diagnosticeret med brystkræft i 1993	Stadie Død
Jørgensen T et al., 1996 (14) København, Danmark	Start 1990 Mammografi hvert 2. år. Deltagelse 71%	50-64 år	Tværsnitopgørelse af prævalensrunde	1991-1993	43.087 kvinder inviteret	Cancer detektionsrate Stadie Tumorstørrelse Brystbevarende kirurgi

1) Sammenligner resultater af screening med forventede udfald på baggrund af cost-effektivitetsanalyse af screening (de Koning et al. Int J Cancer 1993; 43: 531-7)

I British Colombia, Canada, har man tilbudt kvinder over 40 år mammografiscreening siden 1988 (12). I dette studie blev 13.636 kvinder mellem 40 og 89 år, som siden 1989 og frem til 1996 er blevet diagnosticeret med brystcancer, inkluderet. Kvinder, der var blevet screenet indenfor en 3 årig periode før deres diagnose, havde mindre fremskredent tumorstadie ved diagnosen, og der var flere in situ cancere, små tumorer og flere uden spredning til lymfeknuderne. Endvidere kunne flere behandles med brystbevarende kirurgi. Undersøgelsen er baseret på et stort materiale og giver god evidens for, at diagnosetidspunktet fremrykkes som et resultat af screening.

I et amerikansk studie blev mammografibrug forud for diagnosetidspunktet for brystcancer estimeret hos i alt 406 kvinder over 50 år, som blev diagnosticeret med brystcancer i Pennsylvania i 1993 (13).

Kvinder, der havde deltaget i screening, blev diagnosticeret tidligere, og der var færre fatalt forløbende brystcancertilfælde inden for observationstiden. Undersøgelsen er af beskeden størrelse, men understøtter, at brystcancerdiagnosen sker tidligere blandt de screenede.

I en afrapportering af screeningsresultaterne fra første runde af mammografiscreening i København blev det angivet, at 30.416 (70,6%) kvinder mellem 50 og 69 år i 1991-93 blev screenet (14). Der blev rapporteret en cancer prævalens på 1,2%. Af disse var 41% tumorer mindre end 10 mm på diagnosetidspunktet, og 80% var uden spredning til aksillen, hvilket medførte, at brystbevarende kirurgi blev valgt ved 59% af operationerne.

Delkonklusion: Disse studier viser ikke i sig selv, at mammografiscreeningen reducerer dødeligheden af brystcancer. Undersøgelserne tyder på, at screening medfører tidligere diagnostik, og de kunne tyde på, at man finder cancere, der aldrig ville blive diagnosticeret uden screening. Screening medfører, at en større andel af kvinder får brystbevarende operationer samt mindre indgribende adjuverende behandling.

2.4 Deltagelse i mammografiscreening

Hvis deltagelsesprocenten er meget lav, vil selv et effektivt screeningsprogram ikke føre til den ønskede reduktion i dødeligheden af brystcancer på populationsniveau, hvilket er det vigtigste formål med et mammografiscreeningsprogram fra et samfundsmæssigt synspunkt. Deltagelsen er langt fra optimal i de fleste områder uden for Norden, hvor screening er indført i mere eller mindre formaliseret form.

Vi har identificeret 23 studier (14-36), der belyser prædiktorer for deltagelsen i mammografiscreening. Undersøgelserne er bl.a. baseret på intervention mod faktorer, der blev implementeret, ofte i form af et randomiseret undersøgelsesdesign i eksisterende screeningsprogrammer med deltagelsesprocenten som effektmål. I 16 af disse studier rettede interventionen sig fortrinsvis mod den enkelte kvinde i form af forsøg på at forbedre invitationen eller informationen om screening (16-31). Endvidere rettede fem af studierne sig (32-36) primært mod lægens rolle ved kvinders valg af deltagelse i screening. Screeningsresultaterne som sådan blev ikke evalueret i disse studier.

Endvidere har vi identificeret en gruppe arbejder, som identificerede faktorer associeret med kvinders deltagelse i mammografiscreening. Den største del af disse studier, i alt 29 arbejder (37-65), drejede sig om faktorer med relation til den enkelte kvindes deltagelse, enten blot i screening overhovedet, eller i forbindelse med gentagen screening. Der var fire studier (66-69), som specifikt behandlede prædiktorer for ikke-deltagelse og tre (70-72) var oversigtsarbejder.

Baggrundsdeltagelsen i mammografiscreening beskrevet i disse artikler (i de randomiserede undersøgelser taget som deltagelsen i kontrolgruppen) spændte fra 5% (22) til 89% (17).

2.4.1 Observationelle studier

I første screeningsrunde i Københavns Kommune blev 43.087 kvinder mellem 50 og 69 år pr. 1. april 1991 inviteret til mammografiundersøgelse (14). Deltagelsen var 71% men størst blandt de yngre. Anden screeningsrunde strakte sig fra april 1993 til maj 1995 og tredje runde fra juni 1995 til marts 1997. Deltagelsen var hhv. 65% og 63% i 2. og 3. runde (15).

Delkonklusion: Disse opgørelser fra København viser en relativ høj deltagelse, og højere end set i flere andre områder uden for Norden.

2.4.2 Invitationen til mammografiscreening

I ni af studierne blev der eksperimenteret med invitationen, som udsendtes til målgruppen for mammografiscreening i det pågældende område. I en undersøgelse fra 1988-90 af en forsikringspopulation i Puget Sound, USA, blev 2076 kvinder over 49 år randomiseret til forskellige grader af skriftlig information (16). Deltagelsen blev opgjort gennem registre og var efter interventionen 37,5%, varierende fra 39,7% til 33%, altså en lav deltagelse generelt. Der var ingen effekt af interventionen, men undersøgelsen viste, at deltagelsen var størst blandt kvinder med førstegradsslægtninge med brystcancer.

I Hague, Holland, blev 3035 kvinder, der skulle deltage i 2. screeningsrunde af et screeningsprogram, randomiseret til at modtage skriftlig invitation med forskellig grad af yderligere oplysning (17). Deltagelsen var 89%, 89% og 90% i de tre grupper, hvilket var en forventelig høj deltagelse for kvinder, der tidligere har deltaget i screening. Interventionen havde ingen effekt.

I et amerikansk studie blev 376 kvinder fra New York, USA, i alderen fra 52 til 77 år, i august 1993 randomiseret til at modtage enten

en standardinvitation eller denne samt opfølgende information og vejledning (18). Deltagelsen blev opgjort til 25% i interventionsgruppen og 10% i kontrolgruppen i marts 1994, med en RR for deltagelsen på 2,6 (95% CI, 1,5-4,4) på basis af "intention-to-treat"-analyse. I Skotland blev i 1993-94 i alt 1588 kvinder over 64 år inviteret til at deltage (19), med en efterfølgende deltagelse på 74,6%. For kvinder mellem 50 og 64 år blev der angivet en deltagelse på 82% i Skotland (prævalensrunde i 1991).

I Philadelphia, USA blev 395 kvindelige medlemmer af en sygeforsikring mellem 50 og 75 år randomiseret i en uangiven studieperiode til at modtage invitation med forskellig grad af medfølgende oplysning og vejledning (20). Deltagelsen blev opgjort ud fra registerdata seks måneder efter invitationen og var 28% for den mest ekstensive invitation mod 15% og 9% med faldende grad af aktiv oplysning.

En gruppe på 3080 kvinder over 49 år, bosat i lavindkomst- og minoritetskvarterer i Colorado, USA, blev i 1994 randomiseret til enten ingen specifik invitation (kontrolgruppen) eller to forskellige former for invitation (21). Efter 2 års opfølgning blev deltagelsen opgjort til 86% i kontrolgruppen og 89-92% i de to interventionsgrupper. Der var 69% som fulgte anbefalingerne om mammografi-screening i 1994-95, 68% i 1995 og 68% i 1997.

I en amerikansk undersøgelse blev 717 kvindelige tidligere militæransatte, med ret til gratis mammografi, randomiseret til standard invitation med eller uden opfølgende telefonsamtale (22). Efter 6 måneders opfølgning blev det opgjort, at 5% i kontrolgruppen deltog i mammografi mod 27% i interventionsgruppen.

Blandt 470 kvinder over 50 år, i Detroit, USA, der i 1991-93 havde modtaget intervention i form af et rykkerbrev efter invitationen, blev den selvrapporterede deltagelse opgjort til 48% (23). En stærk selektion gjorde sig gældende, idet telefoninterviewet ikke blev gennemført for 214 kvinder.

Ved opstart af et mammografiprogram i 1993 i Torino, Italien, blev 8069 kvinder mellem 50 og 59 år randomiseret til at modtage forskellige former for skriftlig invitation (24). De kvinder, som modtog en invitation underskrevet af egen læge og med en fastsat tid for mammografiundersøgelsen, havde den største deltagelse på 47% (standard) og 48% (udvidet). Der var 34% fra gruppen, som modtog invitation fra egen læge, men uden fastsat tid, der deltog, mens 42% deltog fra gruppen, som modtog officielt brev.

Delkonklusion: Den oplysning, der gives i forbindelsen med invitation til screening, kan være af betydning for at opnå en høj deltagelse, men er det ikke altid. Deltagelsen var høj blandt kvinder med familiær forekomst af brystcancer, og som tidligere havde været screenet.

2.4.3 Oplysningskampagner om mammografiscreening

I syv undersøgelser blev deltagelsen efter intervention i form af oplysende kampagner beskrevet. I et amerikansk studie blev 1861 kvinder over 39 år, som henvendte sig til kræft rådgivning af anden årsag, randomiseret til enten normal besvarelse på henvendelsen eller normal oplysning suppleret med oplysning om mammografi (25). Deltagelsen blev opgjort ved telefoninterview efter 1 år og var 64%, 65% i interventionsgruppen og 63,3% i kontrolgruppen.

I et storbyområde i Massachusetts, USA, blev der fra 1987-90 iværksat en oplysningskampagne om brystkræft. Deltagelsen i mammografiscreening blandt en stikprøve på 437 kvinder over 52 år, blev sammenlignet med deltagelsen blandt 401 kvinder i et kontrolområde (26). I perioden var der en generel stigning i mammografideltagelsen fra 30% til 53% i interventionsområdet og fra 31% til 50% i kontrolområdet.

I to byer i Washington, USA, blev mammografifremmende kampagner implementeret mellem 1989 og 1992 og effekten på mammografibrug blandt i alt 958 kvinder mellem 50 og 75 år blev sammenlignet med 739 kvinder fra to sammenlignelige byområder (27). I interventionsgruppen steg deltagelsen fra 67% i 1989 til 70% i 1993 i den ene by og fra 50% til 75% i den anden by for yngre kvinder i alderen fra 50 til 64 år, mens stigningen i kontrolbyerne var fra 59% til 75%. For kvinder mellem 65 og 75 år var stigningen fra henholdsvis 55% og 51% til 77% og 68% for interventionsbyerne og fra 53% til 74% i kontrolområdet. Interventionseffekten var således ubetydelig. Udover forskelle i baseline mammografibrug var områdernes sammenlignelighed diskutabel.

I et studie fra New South Wales, Australien (28), sammenlignes effekten af forskellige kampagner, nemlig involvering af kendte personligheder i lokalsamfundet, mod oplysning i skrevne medier eller anbefaling fra almen praktiserende læge. Undersøgelsen er baseret på 4 grupper af fra 152 til 429 kvinder i alderen 40-69 år, bosat i 4 mindre byer, der alle blev betjent af mobil mammografiklinik. Den

selvrapporterede deltagelse var 68% for kvinder, som havde modtaget anbefaling fra egen læge, mens de to andre kampagner medførte deltagelse på henholdsvis 51-63% og 34%. Der gives ingen oplysninger for baggrundsdeltagelsen i området.

I staten New York, USA, blev to geografisk adskilte områder randomiseret til enten at modtage ingen kampagne eller en oplysningskampagne målrettet mod lokalområdet (29). Deltagelsen for 540 kvinder over 35 år var, selvrapporteret 6 måneder efter kampagnens afslutning, på 82% i interventionsgruppen mod 72% i kontrolgruppen.

I et socialt boligbyggeri i Minneapolis blev der mellem 1991 og 1993 iværksat et interventionsstudie med den enkelte boligblok som randomiseringsenhed (30). I interventionsgrupperne blev der delt skriftlig information ud og holdt oplysende møder. I alt 427 kvinder mellem 50 og 79 år indgik i studiet, og ved opfølgning havde 64% af kvinderne deltaget i mammografi inden for de sidste 15 måneder sammenlignet med 52% i kontrolgruppen.

I et amerikansk studie blev 101 kvinder mellem 51 og 80 år, der tidligere havde deltaget i mammografi, randomiseret til enten ingen oplysning (kontrol) eller telefonisk oplysning (31). De selvrapporterede deltagelsesprocenter blev indsamlet 4 måneder efter afslutningen af interventionen og valideret ud fra hospitalsjournaler. Deltagelsen var totalt 32%. Der var 30% som angav, at de ingen barrierer havde mod screeningen, og blandt disse førte interventionen til en deltagelse på 64% mod 24% blandt kontroller. Blandt kvinder, der rapporterede barrierer, var deltagelsen næsten ens for interventions- og kontrolgruppen (26% og 31%).

Delkonklusion: Disse undersøgelser viser, at kampagner, der opfordrer til deltagelse i mammografiscreening, kan øge deltagelsen i en vis grad, men at den personlige støtte fra den praktiserende læge er mere effektiv end en generel befolkningsoplysning. Om en negativ påvirkning fra den almen praktiserende læge vil kunne holde kvinderne væk fra en screeningsprogram er ikke undersøgt.

2.4.4 Lægens rolle ved deltagelse i mammografiscreening

I fem studier blev intervention implementeret til praktiserende læger ved deres henvisning til mammografi. I fire lokalområder i staten Washington, USA, blev læger i de to områder randomiseret til enten at modtage uddannelse om mammografi eller i de to andre

områder ingen undervisning (32) fra 1989 til 1993. Interventionen havde ingen effekt på henvisningsraten, som generelt steg i perioden, fra 48-52% før interventionen til 84-88% efter interventionen for både kontrol og interventionsområder.

På en klinik, som fortrinsvis betjente latinamerikanske og lavindkomst patienter i Massachusetts, USA, blev personalet fra 1988 uddannet i bedre oplysning og større opmærksomhed på brystcancer-screeningen (33). I 1990 blev effekten af indsatsen gjort op for 268 kvinder mellem 45 og 75 år, og der blev fundet en stigning fra 13 til 44 mammografier pr. 100 kvindeår for de 45-49 årige, fra 19 til 60 pr. 100 kvindeår for de 51-65 årige og 14 til 56 for de 66-75 årige. Det er en undersøgelse uden kontrolgruppe og interventionseffekten kan ikke isoleres fra effekten af andre påvirkninger.

I et studie blev lægepraksis randomiseret i North Carolina, USA, fra 1992 til 1995 til at modtage hjælp til at systematisere arbejdsgange i forbindelse med screeningen (intervention) eller ikke (kontrol). I alt 62 praksis deltog (34). I 1995 blev resultaterne opgjort i form af en gennemgang af en stikprøve af journalnotater på i alt 2874 kvinder. Deltagelsen var hos interventionsgruppen steget fra 41% ved baseline til 47% ved opfølgning og for kontrolgruppen faldet fra 45% ved baseline til 44% ved opfølgning.

Et amerikansk studie undersøgte effekten af lægebaseret oplysning til kvinder over 65 år på deltagelsen i mammografiscreening (35). Kun 37 læger deltog ud af 256 læger inviteret. I en stikprøve af deres kvindelige patienter på 4170 over 65 år, blev deltagelsen opgjort for baselineperioden (marts-august 1995) til 38% og for opfølgningsperioden marts-august 1996 til 44%. I opgørelsen kunne man ikke skelne mellem klinisk mammografi og screeningsmammografi. Den lave deltagelse blandt lægerne gør resultaterne svære at tolke selv inden for det aktuelle geografiske område.

På en intern medicinsk klinik i Seattle, USA, blev 314 kvindelige patienter mellem 50 og 74 år, som besøgte klinikken imellem september 1995 og november 1996, randomiseret til enten – udover almindelig konsultation – at modtage yderligere mammografioplysning af sygeplejerske eller blot almindelig konsultation (36). Inden for otte uger efter deres besøg på klinikken havde 49% af interventionsgruppen kompletteret mammografi mod 22% i kontrolgruppen. Kvaliteten af randomiseringen er dog diskutabel, da der var forskel mellem grupperne for de fleste målte karakteristika.

Delkonklusion: Lægen eller andet sundhedspersonale kan ved anbefaling og anden personlig oplysning påvirke kvinder til deltagelse i mammografiscreening. Det er derfor også forventeligt, at lægers advarsler mod screening kan nedsætte deltagelsesprocenten, men det er ikke undersøgt.

2.4.5 Prædiktorer for deltagelse

Prædiktorer for deltagelse i mammografiscreening baseret på tvær-sniitsanalyser af kvinder, der deltog i screening, blev beskrevet i tre studier. Blandt 135 kvinder mellem 39 og 69 år (mean 50 år), som konsekutivt deltog i screeningsprojekt i Philadelphia, USA, blev screeningsvaner, viden og opfattelse af mammografi samt motive-rende faktorer for deltagelse i mammografiscreening evalueret (37). Blandt kvinderne havde 45% tidligere deltaget i mammografi. Der var en høj grad af viden om, at mammografi kunne detektere mindre knuder end klinisk undersøgelse (87%) og tillid til, at overlevelsen ville være bedre, hvis brystcancer blev opdaget tidligere (79%). Den hyppigst rapporterede motivation for deltagelse var, uanset indkomst, lav pris for undersøgelsen.

Tilfældigt udvalgte deltagere i mammografiscreening i Otago-Southland, New Zealand mellem 50 og 64 år, fik i 1992 tilsendt et spørgeskema (38), som blev besvaret af i alt 442 (93%) kvinder. Kvinder bosat i byområder rapporterede hyppigere angst for undersøgelsen. Kvinder, som fandt undersøgelsen smertefuld havde i mindre grad intention om gentagen deltagelse.

Via postomdelte spørgeskemaer blev 1331 tilfældigt udvalgte kvinder blandt deltagerne i Manitoba Breast Screening Program, Canada, fra 1995 til udgangen af 1996 adspurgt om tilfredsheden med screeningsprogrammet (svarprocent 88) (39). Generelt var tilfredsheden høj, dog ikke for kvinder med suspekterede fund, hvilket kan synes ulogisk, da det er disse kvinder, som kan have gavn af screeningen.

En række studier (19 identificeret) søgte ud fra sammenligning mellem deltagere og ikke-deltagere i mammografiscreening, at identificere faktorer, som var bestemmende for deltagelse. Der var to studier baseret på registeroplysninger fra den amerikanske forsikringsordning Medicare der var store nok til at kunne opgøre forskelle for deltagere og ikke-deltagere efter forskellige sociodemografiske variable. I alt 3.975.097 kvinder over 64 år og medlemmer af Medicare forsikringsordningen blev identificeret pr 1. januar 1990

i 10 amerikanske stater (40). Man ekskluderede 16%, og totalt var 3.187.116 i live pr. 31 december 1990. Mammografibrug blev opgjort for 1990 og varierede fra 7% til 21%. I alle stater var deltagelsen lavere blandt sorte kvinder. For både sorte og hvide var antallet af lægebesøg og høj socialklasse associeret med god deltagelse, dog var sammenhængen svagere for sorte kvinder. I denne undersøgelse var der ikke mulighed for at skelne mellem brug af mammografi i diagnostisk eller screeningsøjemed. Det må dog antages, at langt de fleste mammografier er fra screeningen.

For ca. 265.000 kvinder på 65 år eller ældre, bosat i staten Connecticut, USA, blev forbruget af mammografi (både diagnostisk og screeningsmammografi) opgjort for 1991-93 (41). Ca. 97% af kvinder i denne aldersgruppe var medlem af Medicare. 93% af kvinderne var hvide og ca. 4% sorte. Deltagelsesprocenten blev opgjort til mellem 23,4% og 24,9% i perioden. Man fandt en langt lavere deltagelse blandt sorte kvinder og kun en mindre stigning i deltagelsen efter indførelsen af særligt økonomisk tilskud (ikke nærmere defineret) i 1991.

En gruppe på 2422 kvinder mellem 50 og 79 år fra Puget Sound, USA, som var i mellem- eller højrisiko for brystkræft (defineret ud fra spørgeskemaer), blev i 1985 inviteret til mammografi (42). Deltagelsen blev sammenlignet med en kontrolgruppe på 4798 kvinder, klassificeret som lavrisikokvinder, der ikke blev inviteret. Alder, samlet risikokategori, familieførekømt af brystkræft og tidligere brystsygdom var associeret med deltagelse.

Blandt 1184 kvinder mellem 45 og 74 år fra to byområder i Massachusetts, USA, blev det rapporteret, at 55% havde deltaget i mammografi på et eller andet tidspunkt, og 24% inden for det sidste år (43). Deltagelse var størst blandt jøder, kvinder med høj indkomst, kvinder med tidligere brystsygdom, kvinder som havde brystkræft i familien eller kvinder, som havde støtte fra netværk.

En gruppe på 450 kvinder mellem 50 og 74 år, som var medlemmer af en forsikringsordning, i Philadelphia, USA, der udbød gratis mammografiscreening samt andre ikke definerede deltagelsesfremmende tiltag, blev sammenlignet med 460 kvinder tilfældigt udvalgt fra samme geografiske område (44). For begge grupper var der en faldende deltagelse med alderen, og alderen var også negativt associeret med kendskabet til retningslinier for mammografi og viden om risikofaktorer for brystcancer. Klinisk manuel brystundersøgelse,

det at føle sig beroliget af mammografi samt lægelig anbefaling, var positivt associeret med deltagelse i mammografi inden for 12 måneder. Det er et studie med en mangelfuld beskrevet population.

Blandt 220 adspurgte kvindelige ansatte i en regeringsbygning i en amerikansk storby deltog 87 i en tværsnitsundersøgelse af determinerende faktorer for deltagelse i mammografiscreening (45). Der var 78% som fulgte retningslinierne, for mammografi. Anbefaling fra egen læge, besvær, pris, tilgængelighed, andre brystundersøgelser og angst for cancer var associeret med høj deltagelse. Blandt kvinder, der fulgte retningslinierne, var angst for brystcancer positivt associeret med mammografibrug, mens det var en barriere hos kvinder, som ikke fulgte retningslinierne. Det drejer sig om et lille studie fra en uspecificeret studieperiode, som ikke genfinder forventede prædikterende faktorer som uddannelse, hudfarve eller indtægt, hvilket svækker konklusionen. Til gengæld illustreres en kompleksitet i faktorers påvirkning afhængig af kvindens grundholdning til mammografi.

I Texas, USA, blev 450 mexicansk-amerikanske kvinder fra El Paso sammenlignet med 473 kvinder i Houston (46). Der var 35%, som havde fået foretaget mammografi. Engelsktalende brugte screeningsprogrammet mere end de spansktalende.

I Singapore Breast Screening Programme blev 300 deltagere konsekutivt udvalgt i perioden 28. november til 21. december 1994 adspurgt om deres grunde til at deltage (47). Ud af 548 inviterede ikke-deltagere, deltog 260 i interview som sammenligningsgruppe. Alder var ikke associeret med deltagelse, mens etnisk tilhørsforhold, civilstand, socialklasse og anden forebyggende adfærd var. Anbefaling fra familiemedlem eller læge (dog i mindre grad) og følelsen af at være i risiko for at få brystcancer var også sammenhængende med deltagelse. Dette studie identificerer således næsten samme prædiktorer som de fleste vestlige studier.

I november 1993 blev 493 kvindelige hospitalsansatte i Houston, USA mellem 50 og 74 år adspurgt om deltagelse og grunde til deltagelse (48). Der var 312, som svarede, og af disse havde 79% deltaget i mammografiscreening inden for det sidste år, og 88% havde intentioner om at deltage inden for det næste år. Anbefaling fra egen læge havde den stærkeste positive indflydelse.

Blandt kvinder i Ottawa-Carleton, Canada blev deltagelsen i mammografiscreening og holdninger hertil sammenlignet for 383 kvinder mellem 50 og 69 år i 1991 og for 384 i 1994 (49). Deltagelse i mammografiscreening var steget fra 60% til 83% og der var en højere grad af viden om risikofaktorer for brystkræft i 1994. Manglende lægelig anbefaling og troen på, at undersøgelsen ikke var nødvendig, var de vigtigste grunde til ikke-deltagelse i begge undersøgelser. Stikprøverne er præget af bortfald.

Kvinder mellem 50 og 75 år fra Long Island, USA, fik i 1988, 1989 og 1990 tilsendt spørgeskemaer. Undersøgelsen var baseret på henholdsvis 2360, 2550 og 2597 besvarelser (50). Deltagelsen i mammografi steg fra 50% til 73%, og indenfor det sidste år fra 28% til 44%. Deltagelse var stærkest associeret med gennemgået klinisk brystundersøgelse inden for det sidste år og kendskab til retningslinier for screening, men studiet identificerer også de fleste andre kendte prædikterende faktorer.

Blandt 551 sorte kvinder over 39 år i Florida, USA, deltog 10% regelmæssigt i mammografi og 22% uregelmæssigt (51). Deltagelse i klinisk brystundersøgelse var stærkest associeret med deltagelse i mammografiscreeningen, men også forsikringsstatus var bestemmende for deltagelse.

I en tværsnitsanalyse af 1211 kvinder mellem 40 og 75 år i Alberta, Canada, samlet fra enten 2 større byer eller to landområder (52), angav 30% at være deltagere i screening, 28% at have til hensigt at deltage og 42% til ikke at deltage. Bopæl i landområde og lavt uddannelsesniveau var associeret med ikke-deltagelse. Således angiver forfatterne, at en deltagelse på 30% potentielt kunne komme op på 58%.

En gruppe på 1772 amerikanske kvinder fra 50 års alderen, som tidligere havde deltaget i mammografi, blev identificeret i 1992 (53). Der var 60%, som havde fået foretaget mammografi inden for de sidste 12 måneder. Deltagelsen i mammografiscreening faldt med alderen, og der var ingen sammenhæng med selvopfattet helbredsstatus.

I en amerikansk undersøgelse baseret på en national stikprøve på 397 kvindelige tidligere militæransatte fra 1971 til 1994 (54), var der data fra 297 kvinder (75%). Deltagelsen var høj, varierende fra 45% blandt 35-49 årige til mellem 69 og 100% for ældre kvinder.

Brugen af mammografiscreening var negativt associeret med alder og positivt associeret med anbefaling fra egen læge, tilknytning til speciel veteransygesikring og tjenestelængden i militæret. Undersøgelsen er uklart afreporteret og afspejler en speciel målgruppe, men de samme prædikterende faktorer blev identificeret som i andre studier.

Blandt 314 indianske kvinder bosat i et reservat i Arizona, USA, blev der beskrevet en deltagelse på 28% i 1993 (55). De væsentligste prædikterende faktorer for deltagelse var alder mellem 50 og 69 år, kendskab til undersøgelsen og tro på at mammografi har effekt. Undersøgelsen afspejler en speciel målgruppe og deltagelsen var lav.

Blandt 450 kvinder over 50 år i Florida, USA, som havde deltaget i en times kursus i selvundersøgelse af brystet, blev det fundet, at mammografibrugen var rimelig konstant i de næste 3 år, mellem 64% og 67% (56). Månedlig selvundersøgelse af brystet var associeret med brug af mammografi, og denne sammenhæng var stærkest for yngre og veluddannede kvinder.

Blandt 1111 kvinder, som havde kontakt til hospitalsafdelingerne for intern medicin, almen medicin og reumatologi i perioden januar til juni 1995 på et universitetshospital i Alabama, USA, blev sammenhængen mellem patientstatus og screeningsbrug undersøgt (57). På basis af journalgennemgang fandtes, at 52% havde deltaget i mammografi inden for en 2 årig periode. I alt 66% havde modtaget lægelig anbefaling om mammografi. Af disse fulgte 75% anbefalingen inden 60 dage. Besøgshyppighed, som proxymål for alment helbred, var ikke associeret med mammografibrug.

Barrierer for screening blandt amerikansk-indianske og indfødte kvinder (i Alaska) blev søgt identificeret i 1992-97 (58). I alt 2438 kvinder over 40 år fra disse etniske grupper og bosat i 47 amerikanske stater mellem 1992 og 1997 blev identificeret. Der var 65%, som havde fået foretaget mammografi inden for de sidste to år. Faktorer associeret med deltagelse var højere uddannelse, dårligere helbredsstatus, kontakt til egen læge og nuværende alkoholforbrug, mens alder ikke var associeret med deltagelse.

Der var tre studier, som søgte at identificere lægens rolle i forbindelse med kvinders deltagelse i mammografiscreening. I Minneapolis, USA, blev der udvalgt 344 læger blandt læger ansat i en forsikringsordning, der servicerede ca. 150.000 kvindelige patienter. For

hver læge blev tre kvindelige patienter over 18 år udtrukket og i alt 1204 deltog (90%) (59). Mammografibrug blev bestemt ud fra kompensationsopkrævninger i 1992. Kvindelige læger fik flere af deres patienter til screening, og forskelle i lægens holdning spillede en rolle. Konklusionen er dog svag, fordi undersøgelsen var af beskedent størrelse.

På en medicinsk klinik i Seattle, med patienter fra etniske minoritets- og lavindkomstgrupper, blev 49 læger adspurgt om holdninger om og kendskab til mammografi og brystkræft (60). Viden om risikofaktorer for brystkræft var ufuldkommen, men de fleste var positive overfor screening. Der var generelt høj tiltro til, at man som læge kunne besvare forespørgsler om screening, men kun 23% havde viden om tilskudsmuligheder for mammografi. Det er et studie af en beskedent størrelse.

Et engelsk studie blandt alment praktiserende læger fra Thames Health Regions, foretaget i 1993-94, inkluderede i alt 171 praksis (61). Blandt lægerne angav to tredjedele i et semistruktureret interview, at de checkede lister for deltagelse i National Breast Screening Programme (NBSP). Generelt mente lægerne, at mammografi havde flere fordele end ulemper. Der var 60% af lægerne som fandt, at brystcancer var en af de vigtigste trusler mod ældre kvinders helbred. Mammografis effekt på mortaliteten blev af disse læger vurderet til at være mindre end effekten af cervixcancerscreening, lige så nyttig som hypertensionsscreening og mere nyttig end screening for hypercholesterolæmi.

Fire studier undersøgte faktorer, der forudsiger deltagelse i gentagen screening. I Philadelphia, USA, blev 450 sygesikringsmedlemmer og en kontrolgruppe på 450 ikke-medlemmer udtrukket i perioden 1988-91 (62). Der var 60% som var blevet mammograferet, 38% inden for de sidste 12 måneder. Deltagelsen var associeret med anbefaling fra læge eller ven med brystcancer. Anbefaling fra ven/familiemedlem var associeret med lav deltagelse, måske fordi man kun anbefaler screening til dem, som i forvejen er tøvende overfor mammografi. Lægelig anbefaling, selvopfattet sårbarhed over for brystcancer eller brystcancer i familien var associeret med gentagen deltagelse i mammografi.

I perioden 1988 til 1991 fik 1005 kvinder, som havde besøgt en mobil mammografiklinik i Carolina, USA, konstateret suspekter fund ved deres mammogram (63). Dette svarer til 18% af de i alt 5575

screenede kvinder, mens antallet af mammografier ikke blev angivet. Det blev dog angivet, at 1560 kvinder (28%) deltog i flere mammografiundersøgelser i perioden. Af de 1005 kvinder med abnorme fund kunne kun 36% følges op for efterfølgende deltagelse. Kvinder mellem 50 og 64 år havde den største deltagelse efter det abnorme fund, og deltagelsen steg med malignitetsmistanken, fra 44% ved benignt udseende fund til 62% ved malignitetsuspekterede fund. Der var ingen sammenhæng mellem brystkræft i familien og deltagelsen i efterfølgende screening blandt disse højrisikokvinder. Undersøgelsespopulationen er stærkt selekteret og inklusionen er uigennemskuelig.

I Kerkrade, Holland, hvor der har været iværksat national screening siden 1989, blev deltagerne i første runde (1993) adspurgt om determinanter for og intentioner om deltagelse i anden runde (64). Disse bliver fulgt op for faktisk deltagelse i anden runde (1995). På basis af 395 besvarelser, hvoraf de 219 var deltagere og 176 ikke-deltagere i anden runde, fandtes at tidligere adfærd og tidligere intention om deltagelse i mammografi havde indflydelse på deltagelsen i anden runde.

I Michigan, USA, blev 8749 kvinder mellem 50 og 74 år, som mellem 1. januar 1989 og 31. december 1992 havde fået foretaget en mammografiundersøgelse, fulgt op til 31. december 1996 (65). Kvinderne modtog som medlemmer af en sygeforsikring alle gratis mammografiundersøgelser. Der var 66%, som fik foretaget mammografi inden for de næste 2 år. Efter 5 års opfølgning havde 83% fået foretaget endnu mindst én mammografiundersøgelse, 63% mindst to og 42% mindst tre undersøgelser. Kvinder med lav indkomst, sorte eller enlige deltog mindre.

Delkonklusion: Undersøgelserne viser, at deltagelsesprocenterne varierer meget fra program til program. Lavest deltagelse ses blandt etniske minoriteter, dårligt uddannede og socialt dårligt stillede. Tiltro til screening og tilstedeværelse af risikofaktorer øger screeningsdeltagelsen. Jo dyrere screening er for deltagerne, jo lavere bliver deltagelsen. Det kan forventes, at kvinder, som oplever deres brystcancerisiko som forhøjet, ofte deltager i screeningsprogrammer. Den praktiserende læges tro på nytten (eller det modsatte) af mammografiscreening kan forventes at spille en rolle for kvinders deltagelse i mammografiscreening.

2.4.6 Prædiktorer for ikke-deltagelse

Vi identificerede fire studier, som satte fokus på grunde til ikke at deltage i mammografiscreening. Blandt 1826 kvinder mellem 50 og 60 år, bosat i Brescia, Italien (66), deltog 1032 (57%) i mammografi inden for en 6 måneders periode fra juni 1987. Af 749 ikke-deltagere havde 8% deltaget i mammografiscreening i andet regi, 15% var døde eller flyttet og 429 af de resterende deltog i interview (70%). Der var ingen sammenhæng mellem deltagelsen og alder, uddannelse eller socialklasse, mens det at være gift eller enke eller have lokalt tilhørsforhold øgede deltagelsen. Grunde til ikke-deltagelse var praktiske problemer, manglende interesse eller mistro. Denne undersøgelse blev foretaget i en population med en høj grad af opportunistisk screening, men identificerer ikke desto mindre velkendte prædiktorer både for deltagelse og ikke-deltagelse.

En undersøgelse foretaget på Rode Island og Massachusetts, USA, blandt 1144 kvinder, der som medlemmer af en sygeforsikring havde tilbud om gratis mammografi (67) fandt, at et år efter studiets start var 25% blevet mere positive og 20% mere negative over for mammografi, mens de resterende var af samme holdning. Prædiktorer for holdningsskift i negativ retning var rygestatus og manglende deltagelse i anden cancer screening (cervixcancer). Kvinder, som ikke synes at lægens opfattelse af mammografi var vigtig, som havde et familiemedlem eller ven, der frarådede mammografi, eller manglede netværkskontakter at diskutere helbredsproblemer med, ændrede også mening i negativ retning. Der er ikke opgivet deltagelse i mammografiscreening, så sammenhængen mellem holdning og faktisk deltagelse er ikke belyst.

I et tværsnitsstudie foretaget i det vestlige Schweiz, blev en stikprøve på 70 ikke-deltagende kvinder mellem 50 og 70 år udtrukket (68). Der var 19 kvinder, som havde fået foretaget mammografi andetsteds og 2 emigrerede kvinder blev ekskluderet, af de resterende deltog 33 i undersøgelsen. Ikke-deltagerne var dårligere uddannede og havde et lavere forbrug af anden sygdomsscreening. Deltagelsen blev angivet til at være 42% i mammografiprogrammet.

Ved et screeningsprogram i Otago Southland, New Zealand (69) var deltagelsen ved første runde 76% blandt kvinder mellem 50 og 64 år fra 1991 til 1994 og ved anden runde 72% (1994-96). Af deltagerne i første runde deltog 86% i anden runde. Holdninger til mammografi blandt 121 kvinder, der havde deltaget i første, men ikke i

anden runde, blev sammenlignet med resultater fra en spørgeskemaundersøgelse af 450 kvinder, der deltog i første runde (og som altså var både deltagere og ikke-deltagere i anden runde). Af de 121 kvinder opfyldte 33% ikke alderskravene eller var rent faktisk blevet screenet i anden runde, altså en stor misklassifikation af ikke-deltagelse. Der var 46% af ikke-deltagerne, som angav at mammografi var smertefuld mod 12% i sammenligningsgruppen. Mammografi havde en lav prioritet, eller der var hyppigere anden sygdom hos kvinden eller hendes partner blandt ikke-deltagende kvinder.

Tre oversigtsartikler, der omhandler deltagelse og prædiktorer for deltagelse blev identificeret (70-72). Disse gennemgår litteraturen om deltagelse i baseline-screeningsmammografi og i gentagen mammografi med fund i overensstemmelse med ovenstående gennemgang.

Delkonklusion: Praktiske problemer og negativ holdning til screening blandt familie, venner og hos læger synes at nedsætte deltagelse i screening. Forsøg på at øge deltagelsen i mammografiscreening viser, at interventionseffekten går fra let negativ, mangle helt og til at øge deltagelsen med op til 40%. Generelt havde ingen af de afprøvede metoder en stærk effekt på deltagelsen, især ikke blandt studiegrupper med relativt høj baselinedeltagelse. I mange af studierne er der tegn på selektionsbias, så resultaterne ikke sikkert afspejler interventionens reelle effekt. Størst interventionseffekt sås hos ældre, lavtuddannede, socialt dårligt stillede, minoritetsgrupper eller landbeboere. Mange af de læste studier er dog baseret på inkomplette registerdata, og selvrapporterede data kan overvurdere deltagelsen. Endvidere er det sjældent muligt i registerbaserede data at skelne mellem diagnostisk og screeningsmammografi, selv om langt de fleste formodentlig vil være screeningsmammografier.

Studierne af prædiktorer for deltagelse er for de flestes vedkommende enten tværsnitstudier eller studier med et retrospektivt design. Dette er aldrig ideelt og specielt ikke, når man søger at kortlægge dynamiske holdninger. Det er et konsistent fund i de fleste studier, at deltagelsen falder med stigende alder. Lægens holdning til anbefaling af mammografi synes at spille en rolle, og egenbetaling er en barriere, også i populationer hvor mammografi er billig. Visse sociodemografiske data er også relativt konsistent associeret med lav deltagelse, nemlig dårlig uddannelse, lav arbejdsstatus, dårlig forsikringsstatus og det at være enlig. Faktorer som tilgængelighed,

tid og afstand spiller også ind. Personlige faktorer inkluderer viden om risikofaktorer for brystkræft, tro på undersøgelsen, anden screeningsadfærd, følelse af sårbarhed og angst. Brystkræft i familien eller anbefaling af screening fra familie/ven findes også i nogle studier at øge deltagelsen.

Om undersøgelsesresultaterne kan overføres til en dansk population af kvinder er usikkert. Det er dog forventeligt, at ældre kvinder og kvinder fra de etniske minoriteter vil deltage mindre i screeningsprogrammerne. Meget vil givetvis afhænge af den offentlige debat og lægernes holdning til screening.

2.5 Mammografitestens validitet

2.5.1 Sensitivitet og specificitet

Vi identificerede i alt ni arbejder (14-15,73-79), som behandlede sensitivitet og specificitet i forbindelse med mammografiscreening. Ved sensitivitet forstås den forventede andel af de syge, der opdages ved testningen. Specificitet er den forventede andel af kvinder uden brystcancer, der er testnegative.

Alle disse studier er baseret på indirekte estimater af sensitivitet og specificitet vurderet ud fra diagnosen fra efterfølgende screeninger eller cancere fundet i intervalperioden.

I en oversigt af de randomiserede studier (73) refereres, at blandt kvinder mellem 50 og 69 år, kan man forvente ét stråleinduceret brystcancer tilfælde per 242 kvinder, der helbredes for brystcancer på grund af screening. Disse beregninger er baserede på screening hvert andet år og en dosis på 5mGy pr. bryst. Efter deltagelse i 10 screeninger forventer forfatterne, at ca. halvdelen vil have fået et falsk positivt testresultat. I en uscreenet befolkning findes ductale karcinomer in situ hos 1-2%, mens disse vurderes at udgøre 30% af de screeningsdiagnosticerede tumorer. Det er vist, at kun ca. 25% af disse in situ tumorer vil udvikle sig til invasive tumorer, og derfor er risikoen for overbehandling et væsentligt problem.

I en anden oversigt blev det beregnet, at ved årlig screening af kvinder mellem 40 og 49 år blev mellem en og to kvinders liv forlænget med ca. 10 år, hver gang man screener 1000 kvinder (74). Effekten på overlevelsen ved årlig screening mellem 50 og 69 år blev beregnet til at forlænge mellem 2 og 6 kvinders liv årligt pr. 1000 screenede kvinder. Efter ti screeningsrunder blev det vurderet i dette stu-

die, at ca. 30% af kvinderne har fået et falsk positivt resultat. Omkring halvdelen af alle sandt positive kvinder vil ikke dø af deres brystcancer, hvis de havde undladt screening og var blevet diagnosticeret ved almindelig klinisk diagnostik. Mange af disse kvinder vil dog tro, at de er blevet reddet af screeningen (74).

En metaanalyse (75) inkluderer populationsbaserede undersøgelser af mammografiscreening, nemlig det svenske two-county trial, Malmø undersøgelsen, den canadiske undersøgelse, case-kontrolundersøgelsen fra Nijmegen og demonstrationsprojektet i San Francisco og er baseret på resultater fra første screeningsrunde og med 1-2 års followup. Sensitiviteten er defineret ud fra andelen af tumorer, der bliver diagnosticeret ved screeningen divideret med den samme størrelse plus intervalcancerne, mens specificitet blev defineret ud fra falsk positive testresultater, divideret med denne størrelse plus de test negative, der ikke blev diagnosticeret som intervalcancer. Analyserne viste, at sensitiviteten med 2 års followup i screeningsintervallet varierer fra 56% til 86% og at hyppigheden af falsk positive varierer fra 0,9-6,4%. Der er en sammenhæng imellem disse to størrelser. Jo højere sensitivitet, jo flere falsk positive testresultater. Der fandtes en højere sensitivitet af mammografi for kvinder over 50 år, hvilket måske vil ændre sig, når flere kvinder i den aldersgruppe modtager postmenopausal hormonterapi. Undersøgelsen er begrænset af, at deres definitioner af specificitet og sensitivitet ikke er sande værdier for disse mål. Der var utvivlsomt tumorer, som ikke blev diagnosticeret, men alligevel var til stede under screeningen. En del af de sande negative var formentlig falsk negative, hvis der blev foretaget patologisk undersøgelse af kvindens brystvæv. Det er dog sandsynligt, at man får resultater, som ligger tæt på de sande værdier. Resultaterne afhænger af, hvordan mammografitesten blev aflæst, hvilket varierer fra studie til studie og hvilke detektionssystemer det enkelte studie havde for intervalcancer. Resultaterne er med til at forklare, hvorfor screeningseffekten varierer fra studie til studie, og hvorfor de enkelte trials ikke nødvendigvis alle sammen giver samme resultater. Sensitivitet og specificitetsmål er afhængige af sygdommens stadiefordeling i den underliggende population. Ved at undersøge disse mål i første screeningsrunde fås formentlig en bedre sensitivitet, end man vil forvente i de efterfølgende runder, hvor man fanger sygdommen tættere på dens opståen, og man derfor vil forvente en lavere sensitivitet.

I en matematisk model med udgangspunkt i screeningsdata fra Nijmegen, Holland, estimeres lead-time til 2,2 år og sensitiviteten til 0,92 (76). Lead-time estimatet stemmer overens med andres fund, men sensitiviteten er højere, hvilket kunne være udtryk for en overdiagnosticering. Modellen inkluderer ikke den underliggende incidens, men forudsætter blot data om screeningsdiagnosticerede tumorer, intervalcancere og intervallet mellem screeningsrunderne. Forudsætningerne for modellen er tvivlsomme.

I et studie af 150.000 mammografier blandt kvinder over 40 år i New Mexico (77) analyseres sensitiviteten og stadieinddelingen. Der fandtes flere tidlige tilfælde af brystcancer hos kvinder mellem 40 og 49 år, sammenlignet med kvinder over 50 år. Sensitiviteten var 87% for begge aldersgrupper. Det er ikke overraskende, at de finder flere tidlige tilfælde af brystcancer hos de yngre kvinder, men det er overraskende, at sensitiviteten er den samme. Dette kan skyldes, at sensitivitetssmålet forudsætter samme detektionsniveau i opfølgningstiden, hvilket næppe er forventeligt.

I en gennemgang af resultaterne af første screeningsrunde i Københavns Kommune blev 6,7% genindkaldt til udredning og i alt 1,9% fik foretaget kirurgisk biopsi. Sensitiviteten blev angivet til 96,2% for denne første screeningsrunde (14). I en gennemgang af de første tre runder af mammografiscreening i Københavns Kommune blev deltagelsen angivet til 71%, 65% og 63% og pr. 1000 deltagere blev der fundet henholdsvis 11,9, 6,3 og 6,1 tilfælde af brystcancer (invasiv og in situ cancer) (15). Der var otte procent af kvinderne, der havde deltaget i mindst én screening, som havde fået et falsk positivt resultat, og for kvinder, der havde deltaget i alle tre runder, havde 10% modtaget et falsk positivt resultat. Blandt 29.965 kvinder, der var testet negative fandt man 52 tilfælde af invasiv brystcancer efter en opfølgning på 59.296 personår. I denne periode ville man have forventet 152 tilfælde uden screening. Blandt 12.665 kvinder, der ikke deltog i brystcancerscreeningen, fandt man 71 tilfælde af brystcancer efter 24.278 personår, hvor man ville have forventet 64 tilfælde (15).

Forekomsten af falsk positive testresultater efter brystcancerscreening, der både omfattede mammografi og fysisk brystundersøgelse, blev estimeret for 2400 kvinder mellem 40 og 69 år, medlemmer af en sygeforsikring og bosat i New England, USA (78). Over en 10 års periode sås falsk positive resultater for 6,5% af alle mammogram-

mer og 3,7% af de kliniske brystundersøgelser. Der var stor variation i hyppigheden af falsk positive resultater med tid og alder. Efter 10 mammografiundersøgelser ville 49% have fået mindst én falsk positiv test og 19% vil have fået en falsk positiv test, der førte til kirurgisk biopsi. Disse resultater må anses for at være realistiske også for andre screeningsprogrammer. Det er vigtigt at informere og forberede deltagerne i mammografiscreening om risikoen for et falsk positivt resultat (79).

Delkonklusion: Sensitivitet og specificitet er stadiumsspecifikke mål. Disse mål har interesse for evalueringen af et mammografi-program i en given population med en given risikoprofil. De er ikke nødvendigvis gyldige for andre populationer. Gennemgangen af ovenstående litteratur illustrerer, at disse parametre, som forventet, varierer med det enkelte program med sensitivitetsestimater fra 56% og helt op til 96%. Undersøgelserne viser ligeledes, at falsk positive fund ses relativt hyppigt og visse brystcancere fanges ikke ved screeningen. Størrelsen af disse andele vil afhænge af, hvilket udstyr der bruges og personalets færdigheder. Jo lavere sygdommens forekomst er i befolkningen, jo større bliver andelen af falsk positive fund ud af alle positive fund, dvs. der vil være mindre risiko for at være syg hvis testen er positiv.

2.5.2 Falsk positive resultater og overbehandling

Falsk positive testresultater blev yderligere behandlet i tre studier (80-82). I et studie evalueredes betydningen af et falsk positivt testresultat på deltagelsen i efterfølgende screening. I alt 813 kvinder blev mammografiscreenet i 1990-92 i Washington State, USA, og havde fået et falsk positivt testresultat (80). Af disse kom 73% til den næste undersøgelse, sammenlignet med 74% for kvinder med sandt negativt resultat. Der blev dog ikke foretaget delanalyser for kvinder, der gennemgik et længerevarende udredningsprogram efter et falsk positivt testresultat.

En gruppe på 39 kvinder, som i 1987 i North Carolina, USA, havde fået foretaget kirurgisk biopsi med et efterfølgende negativt patologisk resultat, blev interviewet efter 4-5 års opfølgning (81). Der var 73% som angav, at de havde fulgt screeningsprogrammet umiddelbart efter det falsk positive resultat, mens 60% havde fulgt anbefalingerne gennem hele opfølgningsperioden. Over halvdelen angav, at den suspekterede mammografi stadig påvirkede deres tanker og følelser om mammografi ved interviewtidspunktet.

Et studie foretaget i Skotland vurderede den psykologiske effekt af et falsk positivt screeningsresultat (82). To selvadministrerede spørgeskemaer, som måler stress (HQ), angst og depression (HADS), blev via almen praksis udleveret til 2357 kvinder inden screening. Af de 2110 besvarelser havde 163 en familiær anamnese af brystcancer. I alt 124 kvinder havde modtaget et falsk positivt testresultat. Undersøgelsen tyder på, at et falsk positivt testresultat gav anledning til angst, men ikke depression eller stress. Denne angst var mindre end fem uger både for kvinder med og uden en familiær anamnese for brystkræft.

Delkonklusion: Falsk positive og falsk negative testresultater er uundgåelige og vil skabe problemer i screeningsprogrammer, baseret på den nuværende teknologi. Kvinder med falsk positive testresultater synes ikke at blive skræmt væk fra fortsat deltagelse i screeningsprogrammet.

2.5.3 Stråleinduceret brystkræft

I to studier blev konsekvenserne af indførelse af mammografiscreening i form af stråleinduceret brystkræft, vurderet (83-84). Disse studier var baseret på teoretiske modeller og gjorde brug af resultaterne fra randomiserede screeningstrials. I et studie (83) blev sensitiviteten for 40-50 årige sat til 60-65% generelt og til 50% for tumorer med dårlig prognose. Det blev forventet, at 15 ud af 1000 kvinder vil udvikle brystkræft mellem 40 og 50 års alderen. Ud fra disse forhold ville man finde 3 ud af 6 dødelige tumorer og 7 ud af 9 med mere godartet forløb. Det teoretiske benefit for screening af 1000 kvinder én gang årligt mellem 40 og 50 års alderen blev beregnet til ét sparet liv, og omkostningen ville være én tumor, der ellers aldrig ville være blevet fundet, 9 tilfælde der levede længere med diagnosen, men ikke overlevede længere end de ellers ville, 200-400 falsk positive, der skulle udredes, heraf ca. 50 med kirurgisk biopsi, og endelig 0,04 tilfælde af stråleinduceret brystkræft. Information til yngre kvinder må derfor omfatte en gennemgang af både fordele og risici ved screening.

I et andet studie (84) blev risikoen for stråleinducerede brystcancer ved årlig screening af kvinder fra 40 års alderen estimeret. Stråledosis blev vurderet til 3-4 mGy for to-billedundersøgelse og den latente periode for stråleinducerede tumorer blev sat til 10 års varighed. Ved mammografi hvert andet år af 100.000 kvinder fra 40 til 49 års alderen blev det vurderet, at maksimalt 4 stråleinducerede

tumorer ville blive induceret. Ved fortsat screening hvert andet år efter 50 års alderen blev det beregnet, at 194 liv ville blive reddet og 2,4 liv blive tabt på grund af stråling pr. 100.000 kvinder, altså en benefit-risk ratio på 81:1. Dette medfører, at netto 191,6 liv blev sparet ved screening af 100.000 kvinder hvert andet år fra 40 års alderen og opefter. Dette er beregninger, der ikke tager højde for, at nogle af de stråleinducerede tumorer sandsynligvis ville blive opdaget ved senere screening. Endvidere er det ikke kendt, hvorvidt brystvævet hos yngre kvinder er mere strålesensitivt i forhold til ældre kvinder.

Delkonklusion: Afledte konsekvenser af falsk positiv og falsk negativ test kan gøres op på mange måder. Man kan undersøge hvor mange mammografier, der skal tages for at redde ét liv eller hvor mange falsk positive, der skal igennem diagnostiske udredninger for hvert liv, der reddes. Ved evaluering af et screeningsprogram må også indgå en beregning af forventet antal stråleinducerede tumorer. Fra beregninger baseret på årlig screening af kvinder mellem 40 og 49 år blev antallet af stråleinducerede tumorer vurderet til omkring 4 tilfælde pr. 100.000 kvinder mammograferet, og betydningen af disse må således kunne forventes at kunne holdes på et minimalt niveau, hvis optimal teknik bliver implementeret i et screeningsprogram.

2.6 Konklusion

På basis af gennemgangen af de ikke-randomiserede studier om dødeligheden af brystcancer blandt screenede kvinder må det konkluderes, at screeningen har en vis, om end begrænset værdi og en række bivirkninger. Opfølgningstiden i studierne er ofte for kort, og der er ikke foretaget blindet og uafhængig vurdering af dødsårsagerne. Det er ikke muligt at adskille effekten af screening fra forbedrede behandlingsformer i form af adjuverende behandling, som er indført i den samme periode. En for kort opfølgning vil kunne maskere effekten af screeningen. På trods af disse indvendinger må det dog sammenfattende vurderes, at artiklerne støtter formodningen om, at screening medfører en reduktion af dødeligheden af brystkræft, men undersøgelserne viser også, at dette kan have ganske store omkostninger.

Nogle studier søger at evaluere screeningsprogrammerne ud fra intermedieære endpoints, nemlig stadiefordeling ved diagnostidspunk-

tet og overlevelse. Disse studier finder, at screening forrykker stadi-efordelingen mod mindre fremskreden sygdom, og at overlevelsen derfor er længere for de screeningsdetekterede tilfælde. Disse fund anser vi for ret sikre, men de dokumenterer ikke, at screeningen redder liv. De kan være udtryk for leadtime bias og for at screening fortrinsvis finder de mere langsomt voksende tumorer med den bedste prognose.

Deltagelsen i et screeningsprogram må være af en vis størrelsesorden for, at programmet kan reducere morbiditeten og mortaliteten af den screenede sygdom i populationen.

Ved mammografiscreening af asymptomatiske kvinder er det ofte et problem at opretholde en tilstrækkelig høj deltagelsesprocent. Deltagelsen spænder fra 5% til 89%. De lave deltagelser findes dog især blandt etniske minoriteter eller socialt dårligt stillede. For de mere repræsentative populationer finder man typisk en deltagelse på mellem 40% og 70%. Erfaringerne fra Danmark tyder på, at vi her kan forvente en ret høj deltagelse i et screeningsprogram.

Alder, anbefaling fra egen læge, sociodemografiske faktorer, såsom uddannelse, indkomst, civilstand, arbejdsstatus og logistiske faktorer, som pris, tilgængelighed og afstand til klinik synes at spille en rolle for deltagelse i mammografiscreening. Brystkræft i familien, følelse af sårbarhed, viden om risikofaktorer, screeningsadfærd og angst synes også at påvirke kvindens beslutning om deltagelse. Tidligere falsk positive fund synes på den anden side ikke at skræmme kvinder væk fra programmerne. Mange af disse studier omhandler særlige grupper af kvinder, og resultaterne kan ikke forventes at gælde danske kvinder. Intet tyder på, at kvinder med særlig høj risiko for brystcancer fravælger screeningen, tværtimod.

Intervention rettet mod at opnå en høj deltagelse, har udvist en beskedent effekt, hvis nogen effekt overhovedet. Især i populationer med relativt høj baseline deltagelse har det været svært at måle nogen effekt af de forskellige tiltag. Interventionen har mest belyst forskelle imellem forskellige måder at invitere kvinder på eller sundhedspersonalets indsats. Det kan derfor forventes, at en personlig invitation får flere til screeningen end blot en annoncering af screeningstilbuddet.

Antallet af falsk positive resultater er et problem af stor vigtighed for et screeningsprograms etik. Falsk positive fund medfører angst

og omkostninger for den enkelte såvel som for samfundet. Efter deltagelse i 10 screeningsrunder vil omkring halvdelen af alle kvinder have været udsat for et falsk positivt testresultat, og ca. 20% vil have været udsat for et falsk positivt resultat med en biopsi til følge. En stor gruppe kvinder påføres ulemper uden at opleve fordele ved at deltage i screening. Problemet er, at jo højere sensitivitet et program opretholder, jo flere falsk positive vil der findes, med mindre screeningsudstyret kan forbedres, eller man tester i sekvens eller kombinerer forskellige test. En given test i en given population vil have en bestemt værdi for sensitivitet og specificitet med det valgte cut-off niveau for positiv test. Gøres testen mere sensitiv ved at ændre på dette cut-off niveau, fås en lavere specificitet og dermed flere falsk positive fund.

Den eksperimentelle undersøgelses svaghed er, at screening i dette regi finder sted under omstændigheder, der er anderledes, end hvad man ser under rutineforhold. De eksperimentelle undersøgelser randomiserer ligeledes kun testkomponenten af et screeningsprogram, som består af mange andre komponenter fra diagnose til behandling. Man kan derfor ikke generalisere fra de eksperimentelle undersøgelser til daglig screeningsrutine. Den paradoksale indvending er, at kun ikke-eksperimentelle undersøgelser kan vise, om programmet har den ønskede effekt under rutinemæssig brug. Ved screening vil effekten være en funktion af kvindernes reaktion, udstyrets kvalitet, personalets dygtighed, screeningsinterval og cut-off punkter for suspekter fund m.m. Randomiseringen omfatter kun brugen af screeningstesten – mammografi eller palpation. Randomiserede undersøgelser af screeningsprogrammer må derfor vurderes ud fra disse begrænsninger.

Tilbud om screening vil aldrig kunne være andet end et tilbud, der skal gives til en oplyst befolkning, som bør kende både til fordele og ulemper ved screeningen.

3

Litteraturliste

1. Rosén M, Lundin A, Nyström L, Rutqvist LE, Stenbeck M, Talbäck M. Incidens och dödlighet i bröstcancer under 25 år. Internationella och regionala jämförelser. *Läkar-tidningen* 2000;97:294-300
2. Garne JP, Aspegren K, Balldin G, Ranstam J. Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:69-74
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. Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T. Prevalence of self-reported screening mammography and impact on breast cancer mortality in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:485-90
5. Cooper GS, Yuan Z, Bowlin SJ, Dennis LK, Kelly R, Chen H, Rimm AA. An eco-logical study of the effectiveness of mammography in reducing breast cancer mortality. *Am J Public Health* 1998;88:281-4
6. Collette HJA, Waard Fde, Rombach JJ, Collette C, Day NE. Further evidence of benefits of a (non-randomised) breast cancer screening programme: the DOM project. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:382-6
7. Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 1997;314:864-7
8. Hakama M, Pukkala E, Kallio M, Godenhjelm K, Svinhufvud U. Effectiveness of screening for breast cancer in women under 50 years at entry: the Kotka pilot project in Finland. *Int J Cancer* 1995;63:55-7
9. Van Dijck JAAM, Verbeek ALM, Beex LVAM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M, Straatman H, Werre JM. Breast-cancer mortality in a non-randomized trial on mammographic screening in women over age 65. *Int J Cancer* 1997;70:164-8
10. Morrison AS. Screening for cancer of the breast. *Epidemiol Rev* 1993;15:244-55
11. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening (NETB). Nation-wide breast-cancer screening in the Netherlands: support for breast-cancer mortality reduction. *Int J Cancer* 1995;60:777-80

12. Olivotto IA, Mates D, Kan L, Fung J, Samant R, Burhenne LJW. Prognosis, treatment, and recurrence of breast cancer for women attending or not attending the Screening Mammography Program of British Columbia. *Breast Cancer Res Treatm* 1999; 54:73-81
13. Wu Y, Weissfeld JL, Weinberg GB, Kuller LH. Screening mammography and late-stage breast cancer: a population-based study. *Prev Med* 1999;28:572-8
14. Jørgensen T, Bording Jensen L, Duun S, Hirsch FR, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, Rank FE, Christensen LH, Gadegaard Hansen A, Nissen FH, Damgaard Pedersen KL, Lyng Nielsen A, Francis D, Bertelsen S, Schiødt T, Olesen KP. Mammografiscreening i Københavns Kommune. *Ugeskr Laeger* 1996;158:1212-17
15. Mammography Screening Evaluation Group, H:S Copenhagen Hospital Corp. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991-March 1997. *Apmis Supplement* 1998;106:1-44
16. Curry SJ, Taplin SH, Anderman C, Barlow WE, McBride C. A randomised trial of the impact of risk assessment and feedback on participation in mammography screening. *Prev Med* 1993;22:350-60
17. Drossaert CHC, Boer H, Seydel ER. Health education to improve repeat participation in the Dutch breast cancer screening programme: evaluation of a leaflet tailored to previous participants. *Patient Education and Counseling* 1996;28:121-31
18. Weber BE, Reilly BM. Enhancing mammography use in the inner city. *Arch Intern Med* 1997;157:2345-9
19. Hendry PJ, Entwistle C. Effect of issuing an invitation for breast cancer screening to women aged 65 to 69. *J Med Screen* 1996;3:88-9
20. Davis NA, Nash E, Bailey C, Lewis MJ, Rimer BK, Koplan JP. Evaluation of three methods for improving mammography rates in a managed care plan. *Am J Prev Med* 1997;13:298-302
21. Crane LA, Leakey TA, Rimer BK, Wolfe P, Woodworth MA, Warnecke RB. Effectiveness of a telephone outcall intervention to promote screening mammography among low-income women. *Prev Med* 1998;27:539-549
22. Dalessandri KM, Cooper M, Rucker T. Effect of mammography outreach in women veterans. *West J Med* 1998;169:150-2
23. Simon MS, Gimothy PA, Coombs J, McBride S, Moncrease A, Burack RC. Factors affecting participation in a mammography screening program among members of an urban Detroit Health Maintenance Organization. *Cancer Detect Prev* 1998;22:30-8
24. Segnan N, Senore C, Giordano L, Ponti A, Ronco G. Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. *Tumori* 1998;84:348-53
25. Marcus AC, Bastani R, Reardon K, Karlins S, Prabhu I, Van Herle MP, McClatchey MW, Crane LA. Proactive screening mammography counseling within the cancer information service: results from a randomised trial. *Monogr J Natl Cancer Inst* 1993; 14:119-29

26. Zapka JG, Costanza ME, Harris DR, Hosmer D, Stoddard A, Barth R, Gaw V. Impact of a breast cancer screening community intervention. *Prev Med* 1993;22:34-53
27. Urban N, Taplin SH, Taylor VM, Peacock S, Anderson G, Conrad D et al. Community organization to promote breast cancer screening among women ages 50-75. *Prev Med* 1995;24:477-84
28. Clover K, Redman S, Forbes J, Sanson-Fisher R, Callaghan T. Two sequential randomized trials of community participation to recruit women for mammographic screening. *Prev Med* 1996;25:126-34
29. Flynn BS, Gavin P, Worden JK, Ashikaga T, Gautam S, Carpenter J. Community education programs to promote mammography participation in rural New York State. *Prev Med* 1997;26:102-8
30. Slater JS, Ha CN, Malone ME, McGovern P, Madigan SD, Finnegan JR, Casey-Paal AL, Margolis KL, Lurie N. A randomized community trial to increase mammography utilization among low-income women living in public housing. *Prev Med* 1998; 27:862-70
31. Lauver DR, Kane J. A motivational message, external barriers, and mammography utilization. *Cancer Detect Prev* 1999;23:254-64
32. Taylor VM, Taplin SH, Urban N, White E, Mahloch J, Majer K, McLerran D, Peacock S. Community organization to promote breast cancer screening ordering by primary care physicians. *J Community Health* 1996;21:277-91
33. Zapka JG, Harris DR, Hosmer D, Costanza ME, Mas E, Barth R. Effect of a community health center intervention on breast cancer screening among Hispanic American women. *HSR* 1993;28:223-35
34. Kinsinger LS, Harris R, Raqish B, Stretcher V, Kaluzny A. Using an office system intervention to increase breast cancer screening. *J Gen Intern Med* 1998;13:507-14
35. Preston JA, Grady JN, Schulz AF, Petrillo MK, Scinto JD. The impact of a physician intervention program on older women's mammography use. *Evaluation and the Health Professions* 1998;21:502-13
36. Taylor V, Thompson B, Lessler D, Yasui Y, Montano D, Johnson KM, Mahlock J, Mullen M, Li S, Bassett G, Goldberg HI. A clinic-based mammography intervention targeting inner-city women. *J Gen Intern Med* 1999;14:104-11
37. Frazier TG, Cummings PD. Motivational factors for participation in breast cancer screening. *J Cancer Education* 1990;5:51-4
38. Richardson AK, Elwood JM, McNoe B, Bang E. A survey of urban and rural participants in the Otago-Southland pilot breast cancer screening programme. *N Z Med J* 1994;107:36-8
39. Decker KM, Harrison M, Tate RB. Satisfaction of women attending the Manitoba Breast Screening Program. *Prev Med* 1999;29:22-7

40. Burns RB, McCarthy EP, Freund KM, Marwill SL, Shwartz M, Ash A, Moskowitz MA. Black women receive less mammography even with similar use of primary care. *Ann Int Med* 1996;125:173-82
41. Preston JA, Scinto JD, Ni W, Wang Y, Galusha D, Schulz AF, Petrillo MK. Mammography underutilization among older women in Connecticut. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1310-4
42. Taplin S, Anderman C, Grothaus L. Breast cancer risk and participation in mammographic screening. *Am J Public Health* 1989;79:1494-98
43. Zapka JG, Stoddard AM, Costanza ME, Greene HL. Breast cancer screening by mammography: utilization and associated factors. *Am J Public Health* 1989;79:1499-1502
44. Rimer BK, Ross E, Cristinzio CS, King E. Older women's participation in breast screening. *J Geront* 1992;47:85-91
45. Salazar MK, de Moor C. An evaluation of mammography beliefs using a decision model. *Health Educ Quart* 1995;22:110-26
46. Suarez L, Pulley LV. Comparing acculturation scales and their relationship to cancer screening among older Mexican-American women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1995;18:41-7
47. Seow A, Straghan PT, Ng E-H, Emmanuel SC, Tan C-H, Lee H-P. Factors determining acceptability of mammography in an Asian population: a study among women in Singapore. *Cancer Causes Control* 1997;8:771-9
48. Friedman LC, Woodruff A, Lane M, Weinberg AD, Cooper HP, Webb JA. Breast cancer screening behaviors and intentions among asymptomatic women 50 years of age and older. *Am J Prev Med* 1995;11:218-23
49. De Grasse CE, O'Connor AM, Perrault DJ, Aitken SE, Joannise S. Changes in women's breast cancer attitudes in Ottawa-Carleton since 1991. *Can J Pub Health* 1996; 87:333-8
50. Lane DS, Caplan LS, Grimson R. Trends in mammography use and their relation to physician and other factors. *Cancer Detect Prev* 1996;20:332-41
51. Mickey RM, Durski J, Worden JK, Danigelis NL. Breast cancer screening and associated factors for low-income African-American women. *Prev Med* 1995;24:467-76
52. Mah Z, Bryant HE. The role of past mammography and future intentions in screening mammography usage. *Cancer Detect Prev* 1997;21:213-20
53. Burack RC, Gurney JG, McDaniel AM. Health status and mammography use among older women. *J Gen Intern Med* 1998;13:366-72
54. Hynes DM, Bastian LA, Rimer BK, Sloane R, Feussner JR. Predictors of mammography use among women veterans. *J Womens Health* 1998;7:239-47
55. Giuliano A, Papenfuss M, de Guernsey de Zapien J, Tilousi S, Nuvayestewa L. Breast cancer screening among Southwest American Indian women living on-reservation. *Prev Med* 1998;27:135-43

56. Solomon LJ, Mickey RM, Rairikar CJ, Worden JK, Flynn BS. Three-year prospective adherence to three breast cancer screening modalities. *Prev Med* 1998;27:781-6
57. May DS, Kiefe CI, Funkhouser E, Fouad MN. Compliance with mammography guidelines: physician recommendation and patient adherence. *Prev Med* 1999; 28:386-94
58. Coughlin SS, Uhler RJ, Blackman DK. Breast and cervical cancer screening practices among American Indian and Alaska Native women in the United States, 1992-1997. *Prev Med* 1999;29:287-95
59. Lurie N, Margolis KL, McGovern PG, Mink PJ, Slater JS. Why do patients of female physicians have higher rates of breast and cervical screening? *J Gen Intern Med* 1997;12:34-43
60. Johnson KM, Taylor VM, Lessler D, Thompson B, Goldberg HI. Inner city primary care providers' breast cancer screening knowledge: implications for intervention. *J Comm Health* 1998;23:1-13
61. Bekker H, Morrison L, Marteau TM. Breast screening, GP's beliefs, attitudes and practices. *Fam Pract* 1999;16:60-5
62. Lerman C, Rimer B, Trock B, Balshem A, Engstrom PF. Factors associated with repeat adherence to breast cancer screening. *Prev Med* 1990;19:279-90
63. Pisano Ed, Yankaskas BC, Ghatge SV, Plankey MW, Morgan JT. Patient compliance in mobile screening mammography. *Acad Radiol* 1995;2:1067-72
64. Lechner L, de Vries H, Offermans N. Participation in a breast cancer screening program: influence of past behavior and determinants on future screening participation. *Prev Med* 1997;26:473-82
65. Yood MU, McCarthy BD, Lee NC, Jacobsen G, Johnson CC. Patterns and characteristics of repeat mammography among women 50 years and older. *Cancer Epid Biomark Prev* 1999;8:595-9
66. Donato F, Bollani A, Spiazzi R, Soldo M, Pasquale L, Monarca S, Lucini L, Nardi G. Factors associated with non-participation of women in a breast cancer screening programme in a town in Northern Italy. *J Epid Comm Health* 1991;45:59-64
67. Pearlman DN, Rabowski W, Clark MA, Ehrich B, Rimer BK, Goldstein MG, Woolverton H, Dube CE. Why do women's attitudes toward mammography change over time? Implications for physician-patient communication. *Cancer Epid Biomark Prev* 1997;6:451-7
68. Meystre-Agostoni G, Dubois-Arber F, De Landstheer J-P, Paccaud F. Exploring the reasons for non-participation of women in a breast cancer screening campaign. *Eur J Public Health* 1998;8:143-5
69. Elwood M, McNoe B, Smith T, Bandaranayake M, Doyle TCA. Once is enough – why some women do not continue to participate in a breast cancer screening programme. *N Z Med J* 1998;111:180-3

70. Vernon SW, Laville EA, Jackson GL. Participation in breast screening programs: a review. *Soc Sci Med* 1990;30:1107-18
71. Smith RA, Haynes S. Barriers to screening for breast cancer. *Cancer* 1992;69:1968-78
72. Breen N, Kessler LG, Brown ML. Breast cancer control among the underserved – an overview. *Breast Cancer Res Treatm* 1996;40:105-15
73. Jatoi I. Breast cancer screening. *Am J Surg* 1999;177:518-24
74. Harris R. Variations of benefits and harms of breast cancer screening with age. *Monogr J Natl Cancer Inst* 1997;22:139-43
75. Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 1998;14:143-53
76. Straatman H, Peer PGM, Verbeek ALM. Estimating lead time and sensitivity in a screening program without estimating the incidence in the screened group. *Biometrics* 1997;53:217-29
77. Linver MN, Paster SB. Mammography outcomes in a practice setting by age: prognostic factors, sensitivity, and positive biopsy rate. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:113-7
78. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N E J M* 1998;338:1089-96
79. Sox HC. Benefit and harm associated with screening for breast cancer. Editorial. *N E J M* 1998;338:1145-6
80. Burman ML, Taplin SH, Herta DF, Elmore JG. Effect of false-positive mammograms on interval breast cancer screening in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1999;131:1-6
81. Pisano ED, Earp JA, Gallant TL. Screening mammography behavior after a false positive mammogram. *Cancer Detect Prev* 1998;22:161-7
82. Gilbert FJ, Cordiner CM, Affleck IR, Hood DB, Mathieson D, Walker LG. Breast screening: the psychological sequelae of false-positive recall in women with and without a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:2010-4
83. Berrino F, Bouchardy C, Sasco AJ. Screening for breast cancer in pre-menopausal women: who should decide? *Int J Cancer* 1995;60:153-5
84. Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *Monogr J Natl Cancer Inst* 1997;22:119-24

Oversigt over ikke-randomiserede studier af mammografiscreeningsprogrammer

Nærværende litteraturoversigt er et af flere initiativer taget i MTV-instituttet (nu Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering – CEMTV) med henblik på at afdække evidensen for effekten af screening for brystkræft med mammografi. I tillæg til denne litteraturoversigt over de *ikke-randomiserede longitudinale mammografiscreeningsstudier*, har CEMTV finansieret yderligere to oversigter. Den ene udgøres af et regelret Cochrane review over de *randomiserede studier af mammografiscreening*, men den anden udgøres af en kortere redegørelse over de *løbende, men endnu ikke publicerede mammografiscreeningsprogrammer*. Cochrane review'et blev publiceret oktober 2001 og redegørelsen kan findes på CEMTV's hjemmeside www.cemtv.dk

I opdraget til denne litteraturoversigt anmodede CEMTV forfatterne om at afdække den kliniske effekt på sygdomsspecifik og almen dødelighed påvist i ikke randomiserede longitudinale studier af mammografiscreeningsprogrammer. Desuden at tilvejebringe informationer om deltagelsesfrekvenser, diagnostiseringsfrekvenser/hyppighed af fund og falske fund, prædiktive værdier samt karakteren af den efterfølgende diagnostik og behandling og resultaterne af denne.

Litteratursøgningen begrænser sig til en fritekstsøgning blandt engelsksprogede artikler i databasen Medline for perioden 1990 til 1999. Det er CEMTV's opfattelse, at søgningen i vid udstrækning har været dækkende for belysningen af den givne problemstilling, og at der i gennemgangen af de udvalgte artikler er gjort et grundigt analytisk arbejde.

Denne litteraturoversigt bør jævnfør de øvrige initiativer nævnt ovenfor ikke stå alene, men indgå som et værdifuldt bidrag til belysningen af den tilgængelige evidens om effekten af mammografiscreening, og her ikke mindst de epidemiologiske parametre, som vedrører andre forhold end effekt på sygdomsspecifik og almen dødelighed.

Råd og vejledning i forbindelse med MTV-projekter gives af:

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Telefon 72 22 74 00
Telefax 72 22 74 13
E-mail: cemtv@sst.dk
Hjemmeside: www.cemtv.dk