

# Er invitationer til mammografiscreening et rimeligt udgangspunkt for informeret samtykke?

## Sekundærpublikation

Klinisk assistent Karsten Juhl Jørgensen & overlæge Peter C. Göttsche

H:S Rigshospitalet, Afsnit 7112, Det Nordiske Cochrane Center

### Resume

Der er en hårfin balance mellem fordele og ulemper ved mammografiscreening, og kvinder skal selv bestemme, om de vil deltage, ved et informeret valg. Invitationen er den eneste kilde til information, som alle kvinder præsenteres for, og vi har undersøgt, om den indeholder den nødvendige information. Vi har indsamlet invitationer fra skandinaviske lande og engelsktalende lande. Den største fordel, en reduktion af brystkræftdødeligheden, blev omtalt i 30 ud af 31 invitationer, mens de vigtigste skadevirkninger, overdiagnostik og overbehandling, ikke blev nævnt.

Invitationen til mammografiscreening er central i den proces, der skal muliggøre et informeret samtykke, og det er den eneste information, som alle kvinder modtager. Når man har besluttet at tilbyde mammografiscreening, skal kvinderne i de relevante aldersgrupper gøres opmærksom på tilbuddet. Det gøres normalt med en invitation, og det virker indlysende, at man i brevet informerer om fordele og ulemper, da der er international konsensus om, at deltagelse skal ske på baggrund af et informeret samtykke [1, 2]. Imidlertid er de, der informerer, samtidig ansvarlige for programmets succes. Det skaber en interessekonflikt, idet en stor deltagelse er essentiel, og information om skadevirkninger kan virke afskrækkende.

### Hvad tror kvinderne?

Kvinderne overvurderer fordelene og kender ofte ikke skadevirkningerne. I et studie med amerikanske og europæiske kvinder stillede man spørgsmålstegn ved det informerede samtykke, idet 68% troede, at screening reducerer risikoen for at få brystkræft, 62% troede, at screening mindst halverer dødeligheden, og 75% troede, at ti års deltagelse redder ti ud af 1.000 deltagere (en tidobling af de mest optimistiske estimater). I andre studier har man påvist, at kun 8% vidste, at deltagelse kan skade raske kvinder, at 15% troede, at deres livstidsrisiko for at få brystkræft var over 50% (ca. fem gange for meget), og at en tredjedel troede, at man ved screening finder over 95% af brystkræfttilfældene [3].

### Hvad gjorde vi?

Vi indsamlede invitationer fra Australien, Canada, Danmark, New Zealand, Norge, Sverige og Storbritannien, som alle har offentlig finansieret mammografiscreening. Vi medtog invitationer til første screening, inklusive foldere, breve til kvinder, der udebliver (såkaldte »rykkerbreve«), og invitationer til efterfølgende runder. Vi koncentrerede os om invitationer til første screening, da disse er afgørende for det informerede samtykke. Vi kontaktede screeningsenheder via e-mail, telefon og post, i alt tre gange. Materialet er indsamlet fra oktober 2004 til februar 2005.

Vi noterede, om en forudbestemt dato for undersøgelsen var anført, om et »rykkerbrev« eller andet blev anvendt ved udeblivelse, om positivt ladede overskrifter eller direkte opfordringer til deltagelse forekom, og om regelmæssig selvundersøgelse eller klinisk brystundersøgelse blev anbefalet som mål for, om informationen var evidensbaseret.

Vi foretog hver sin uafhængige vurdering; diskrepanser blev løst ved diskussion. Vi anvendte samme tjekliste med 17 informationer som i et tidligere studie [4].

### Hvor mange invitationer indgik?

Vi fandt 51 screeningsenheder, og 33 (65%) svarede. Southern Australia ønskede ikke at deltage, da de var i færd med at revidere invitationerne, og Nova Scotia i Canada brugte oplysningskampagner. Vi fik derfor 31 invitationer fra syv lande. I Norge og Storbritannien benyttede man en national standard, og i Storbritannien kunne brevet modificeres lokalt, om end den udsendte folder, som indeholdt hovedparten af informationerne, var den samme. Af ukendte årsager var svarprocenten for Sverige ringe, men det er usandsynligt, at det har påvirket resultaterne, da invitationerne herfra var meget ens.

### Hvordan inviteredes kvinderne?

En forudbestemt dato for undersøgelsen var anført i 21 invitationer (68%) og forekom i alle lande, men i New Zealand kun når man havde tilmeldt sig. »Rykkerbreve« bliver brugt i 18 af 31 områder (58%), men ikke i Sverige og Storbritannien, og i Western Australia og New Zealand får udeblevne kvinder en telefonopringning. I New Zealand sendes også et brev til den praktiserende læge med opfordring til at tage emnet op ved den næste konsultation.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Hvad indeholdt en invitation?**

I median fandt vi kun to ud af de 17 efterspurgte informationer, fra ingen i Sverige til seks i New Zealand (en i Danmark). Tyve invitationer (65%) indeholdt en folder, dog kun en ud af ni i Sverige.

Den største fordel, reduktion af brystkræftdødeligheden, blev nævnt i 30 invitationer (97%), men størrelsen kun i syv (tre lande), og altid som den relative risikoreduktion, aldrig den absolutte, eller *number needed to screen*. De vigtigste skadevirkninger, overdiagnostik og overbehandling, blev ikke nævnt i nogen invitation.

I seks invitationer (fem lande) blev det hævdet, at screening medfører mindre invasive indgreb, og i yderligere fire (endnu et land) blev det hævdet, at screening indebærer »enklere behandling«. Ingen nævnte usikkerheden om carcinoma in situ eller den øgede brug af kirurgi og strålebehandling, som knytter sig hertil og til overdiagnostik.

Den hyppigst nævnte skadevirkning var smerte ved proceduren (15 invitationer (48%), seks lande), men betydningen blev nedtonet i otte (Tabel 1). Livstidsrisikoen for brystkræft blev nævnt i ti invitationer (32%) (seks lande).

Genindkaldelsesraten nævntes i seks invitationer (19%), men altid som risikoen pr. runde, aldrig den kumulerede risiko. Efter ti runder er den kumulerede risiko 50% i Nordamerika og det halve i Europa [5]. Et falsk positivt resultat kan have betydelige psykiske konsekvenser for kvinden og hendes familie, da det rejser mistanke om en livstruende sygdom.

Sensitiviteten blev anført i syv invitationer, men var misvisende i fem. Der blev anført en detektionsrate på 90%, hvilket tilslører, at de farligste kræfttilfælde opdages mellem screeningerne (intervalcancer). Intervalcancererater på op til 50% anses for at være acceptable ved screening hvert andet år ifølge de europæiske retningslinjer [2].

Regelmæssig selvundersøgelse eller klinisk brystundersøgelse blev anbefalet i 15 invitationer (48%) og i alle lande på nær et, på trods af at selvundersøgelse medfører næsten en fordobling af biopsier med benignt resultat og formentlig ikke har effekt på dødeligheden, foruden at der er manglende evidens for effekt af kliniske brystundersøgelser [6].

Direkte opfordringer til at deltage forekom kun i en ud af ni invitationer i Sverige, men i 17 af de resterende 22, og 19 foldere (95%) havde positivt ladede overskrifter (Tabel 1).

**Problemer med nuværende praksis**

Det er positivt, at foldere ofte inkluderes, men problematisk at der fokuseres på fordelene. Disse fremhæves ved at undgå absolutte risikoreduktioner og *number needed to screen*, som ellers er lettere at forstå og giver et mere realistisk indtryk af effekten. Mortalitätsreduktioner på 25-30% anføres, selv om man i de seneste systematiske oversigter enten har betvivlet evidensen [7] eller har estimeret 16% [6], 15% eller 21% [8].

Overdiagnostik og overbehandling blev ikke nævnt, og andre vigtige skadevirkninger blev ofte udeladt eller nedto-

Tabel 1. Citater fra invitationer og foldere.

**Fyn**

»Undersøgelsen anbefales hvert andet år ... Vi har reserveret tid ... Hvis tidspunktet er meget ubejligt, bedes du snarest muligt kontakte Mammografiscreeningscentret ...«.

*Kommentar:* Den direkte anbefaling, tidsreservationen, og at tidspunktet skal være meget ubejligt, for at man kan undslå sig, understreger indtrykket af pligt.

»Du har tidligere modtaget et brev fra os med et tilbud om røntgenundersøgelse af brystet. Har du været forhindret af en eller anden grund, er det ikke for sent endnu. Vi har reserveret tid ... Husk, at helbredelsesmuligheden er størst, hvis brystkræft opdages tidligt; derfor anbefaler vi, at du tager imod tilbuddet om en mammografiscreening. Muligheden for en brystbevarende operation er også størst, mens en kræftknode er lille. ... Du afgør naturligvis selv, om du vil undersøges. Ønsker du ikke en undersøgelse, vil vi bede dig afkrydse rubrikkerne nedenunder og sende hele brevet tilbage i den medfølgende svarkuvert ...

Jeg ønsker ikke at deltage i undersøgelsen af følgende årsag: \_\_\_\_\_«.

*Kommentar:* Her fremhæves fordele, uden at nævne skadevirkninger. Udsagnet »Du afgør naturligvis selv, om du vil undersøges« virker ikke oprigtigt, da brevet har karakter af overtalelse. Den afsluttende opfordring til at angive en årsag til at afslå invitationen, accepteres ifølge Helsinki-deklARATIONEN end ikke for frivillige forsøgspersoner, som ønsker at forlade et forsøg.

*Forside af folder:* »Hvorfor mammografiscreening? Fordi brystkræft, der opdages i tide, giver bedre mulighed for helbredelse«.

*Kommentar:* Denne tautologi (hvis man dør, blev kræften ikke opdaget i tide) har karakter af overtalelse; der er intet om skadevirkninger i folderen.

**København**

»Mammografi har også ulemper. Mammografi er ingen perfekt test. Der kan både være falsk positive resultater (kvinder indkaldt til supplerende undersøgelse, som ikke har kræft) og falsk negative (kvinder med kræft, som ikke kan ses på mammografibillederne)«.

*Kommentar:* Det er godt, at der gøres opmærksom på falsk positive og falsk negative resultater. Det sker ikke på Fyn eller Bornholm.

»Største fordel ved screening er muligheden for at nedsætte dødeligheden af brystkræft.«

*Kommentar:* Den største skadevirkning, overdiagnostik og overbehandling, nævnes ikke.

»I svenske undersøgelser er der påvist et fald i dødeligheden af brystkræft på 29% efter 6-11 år med screening.«

*Kommentar:* Som i andre lande refereres de mest optimistiske resultater, og ikke resultaterne fra samtlige screeningsforsøg.

»Ved undersøgelsen trykkes brystet kortvarigt mellem to plader. Herved spredes kirtelvævet ud og detaljer kan bedre bedømmes. For nogle føles dette ubehageligt.«

*Kommentar:* Det nedtones, at undersøgelsen for mange deltagere er smertefuld.

»Det er en god ide selv at undersøge brystet en gang om måneden for at afsløre eventuelle uregelmæssigheder.«

*Kommentar:* Anbefalingen er i modstrid med evidensen. Regelmæssig selvundersøgelse har ingen påviselig effekt på mortaliteten, men medfører næsten en fordobling af antal biopsier. Den må derfor anses for at være skadelig.

**Bornholm**

»Bornholms Regionskommune tilbyder alle kvinder mellem 50 og 69 år en frivillig røntgenundersøgelse af brystet, med det formål at påvise brystkræft tidligt i forløbet (mammografiscreening). Med mammografi kan man påvise brystkræft, før den kan føles. Vi har derfor reserveret en tid til Dem ...«.

*Kommentar:* Efter vor opfattelse er der et klart misforhold mellem det frivillige element i undersøgelsen, den uopfordrede tidsreservation og fraværet af information om skadevirkninger.

»Vi opfordrer Dem til at tage imod tilbuddet, da muligheden for at helbrede kræft er større, jo tidligere sygdommen bliver fundet. Det er naturligvis deres afgørelse, om De vil undersøges.«

*Kommentar:* Den autoritative, paternalistiske opfordring til at deltage og fremhævelsen af den mulige fordel uden angivelse af skadevirkninger gør, at den sidste sætning ikke virker oprigtig. Man kan som modtager ikke være i tvivl om, hvad der er det rigtige at gøre.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 2.** Forslag til nøgleinformationer i foldere, når det antages, at reduktionen i dødeligheden af brystkræft er 15%, og overdiagnostikken er 30%.

#### Vigtigste fordele og skadevirkninger

Hvis 2.000 kvinder screenes regelmæssigt i ti år vil:

- En kvinde undgå at dø af brystkræft.
- Ti kvinder, som uden screening ikke ville have fået en brystkræftdiagnose, blive gjort til brystkræftpatienter uden grund; fire af disse kvinder vil få fjernet brystet, seks vil få foretaget en brystbevarende operation, og hovedparten vil modtage strålebehandling.
- 1.800 vil være i live; uden mammografiscreening vil 1.799 være i live.

#### Andre hovedpunkter

- For hver 2.000 europæiske kvinder, som deltager i ti screeningsrunder, vil:
- 500 blive indkaldt til yderligere undersøgelser, fordi der er mistanke om kræft; omkring 125 af disse vil få foretaget en biopsi.
  - 200 vil opleve psykisk belastning gennem adskillige måneder på grund af falsk positive fund.

Screening kan give falsk tryghed. Op til 50% af de kræfttilfælde, som diagnosticeres blandt screenede kvinder, opdages imellem screeningsrunderne, og det er disse såkaldte intervalcancerer, som vokser hurtigst og er farligst.

Selve proceduren opleves som smertefuld af omkring en tredjedel af deltagerne.

net. Omfanget af overdiagnostik er 30% i de randomiserede forsøg [7], og i store epidemiologiske studier har man anslået at overdiagnostikken er 40-60% [5, 9]. Carcinoma in situ diagnosticeres stort set kun ved screening og udgør ca. 20% af screeningdetekteret brystkræft [1]. Der er begrænset viden om det naturlige forløb, men autopsistudier tyder på et stort reservoir af harmløse tilfælde [10]. Da det er umuligt at sige, hvilke tilfælde der udvikler sig til invasiv kræft, bliver alle behandlet, ofte med mastektomi og stråleterapi [6].

Overdiagnostik har betydet, at screening for neuroblastom hos børn er opgivet, og er en hovedårsag til, at screening for prostata- og lungekræft ikke er indført [10]. Kun få ved, at man ved screening kan påvise kræft, der ikke udvikler sig, og endnu færre ved, at invasiv kræft kan regrediere spontant, som det kendes for neuroblastom og muligvis også for brystkræft [9]. Mange vil derfor tro, de er »reddet af screening«, selv om de i virkeligheden unødigt er blevet til kræftpatienter og har været udsat for en skadelig behandling.

Deltagerantallet øges, hvis der er en dato for undersøgelsen i invitationen [3]. Metoden er imidlertid meget problematisk, da den kortslutter den informerede beslutningsproces og giver indtryk af pligt. Invitationen bør tværtimod udtrykke, at en beslutning om ikke at deltage kan være baseret på fornuftige overvejelser og ikke er uansvarlig. Frygt øger også deltagelsen, og den hyppige omtale af livstidsrisikoen for kræft kan skræmme nogle til at deltage, især fordi skadevirkningerne ikke nævnes.

Mere information medfører, at flere afstår [3]. Deltagelsen i Sverige er høj, 78-84% [1], hvilket kan skyldes, at invitationerne indeholder meget lidt information, bortset fra en dato for undersøgelsen og praktiske oplysninger om transport og betaling. Svaret på spørgsmålet om, hvorvidt prisen i form af skadevirkninger er værd at betale for at opnå fordelene, er

imidlertid ikke entydigt, og afgørelsen varierer fra person til person. Det er derfor ikke rimeligt at undlade at informere deltagerne om skadevirkningerne.

#### Konklusion

Informeret samtykke kan ikke opnås gennem invitationen alene. Det er en proces, som bl.a. bør involvere den praktiserende læge. Man kan imidlertid ikke antage, at kvinderne er informeret om de vigtigste skadevirkninger gennem andre kanaler, f.eks. er informationen på internettet også mangelfuld og favoriserer deltagelse [4]. Informationen i invitationerne bør derfor være langt mere afbalanceret, og man bør bruge absolutte tal til at beskrive gavnlige og skadelige virkninger over et sammenligneligt tidsrum (**Tabel 2**). Desuden foreslår vi, at ansvaret for informationen adskilles fra ansvaret for programmet, og at forbrugerorganisationer involveres i udformningen af informationen.

Korrespondance: *Karsten Juhl Jørgensen*, Det Nordiske Cochrane Center, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: [kj@cochrane.dk](mailto:kj@cochrane.dk)

Antaget: 19. december 2005

Interessekonflikt: *Peter C. Gøtzsche* er forfatter til et systematisk Cochrane-review om mammografiscreening, hvori der stilles spørgsmålstegn ved evidensen for en positiv effekt.

This article is based on a study first reported in the BMJ 2006;332:538-41.

#### Litteratur

1. Vainio H, Bianchini F. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 7: Breast Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2002.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
3. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Are invitations to publicly funded mammography screening adequate for informed consent? BMJ 2006;332:538-41.
4. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. BMJ 2004;328:148.
5. Barratt A, Howard K, Irwig L et al. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. BMJ 2005;330:936-8.
6. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:347-60.
7. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. Lancet 2001;358:1340-2.
8. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002;359:909-19.
9. Zahl PH, Andersen JM, Mæhlen J. Spontaneous regression of cancerous tumors detected by mammography screening. JAMA 2004;292:2579-80.
10. Welch HG. Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why. Berkeley and Los Angeles, California: University of California Press, 2004.