

Ogrundade argument får inte påverka screeningen med mammografi

I Läkartidningen 1–2/2002 hävdar Gøtzsche [1] att det inte finns någon skillnad mellan hans och Olsens Cochrane-översikt [2] och den version som Lancet publicerat [3]. Detta är helt enkelt inte sant.

PETER B DEAN

ordförande i Radiologföreningen i Finland, professor vid Åbo universitet, biträdande överläkare vid Central för diagnostisk avbildning, Universitetssjukhuset, Åbo

peter.b.dean@post.harvard.edu

■ Lancets huvudredaktör Richard Horton publicerade ju en separat översikt just därför att den skilde sig signifikant från den officiella Cochrane-versionen och därför att de två författarna inte ville godta de ändringar som deras Cochrane-kollegor krävt efter »peer review» [4].

I sin ledarkommentar skriver Horton om Cochrane-översikten att »Although there are many common elements, it is not the version reported by Gøtzsche and Olsen in this week's issue of The Lancet and published in full on The Lancet's website».

Vilseledande cancerstatistik

Gøtzsche använder föråldrad cancerstatistik (fram till 1994) för att vilseleda läsarna när han påstår att »dödeligheten i bröstkräft (er) lige så høj i Holland som i Danmark, selvom man har screenet mange år i Holland» [1]. I verkligheten har bröstcancerdödligheten i Holland redan minskat signifikant [5], medan den i Danmark ökat under de senaste åren – och blivit den högsta bland alla länder i världen [6]. Läsarna av Läkartidningen har rätt förutsätta att uppgifter angående bröstcancer är mångsidiga och uppfyller högtstående vetenskapliga kriterier.

Det är förvånande att Olsen och Gøtzsche ständigt betonar att de – i motsats till experterna – inte godtar dödlighet i bröstcancer som mått på screenings resultat. De kräver som bevis att screeningen skall minska antalet dödsfall av alla orsaker, liksom dödligheten i alla cancerformer bland patienter med bröstcancer. Det är lika orimligt som att hävda att dödsfall i trafiken skulle säga något om effekten av screeningen.

Emellertid har en minskad dödlighet av alla orsaker bland bröstcancerpatienter redan blivit en följd av screeningen med mammografi, vilket visats både i

uppdateringen av den svenska översikten och i Kopparberg–Östergötlandsstudien ($RR = 0,91$, 95 procents konfidensintervall $0,80 - 1,01$; $P=0,06$) [7].

Felaktig beräkning

Gøtzsche gör ett misstag när han beräknar hur dödligheten av alla cancerformer bland bröstcancerpatienter borde minska som följd av screeningen. Han hävdar att dödligheten i bröstcancer svarar för 18 procent av alla cancerdödsfall och att en 30-procentig minskning av dödsfallen på grund av bröstcancer borde minska cancerdödligheten totalt med 5 procent [8].

De 18 procenten inkluderar emellertid många bröstcancerfall som diagnostiserats flera år innan screeningen inleds. Om dessa exkluderas, vilket är en förutsättning för korrekt beräkning, blir

resultatet att endast 4 procent av alla cancerdödsfall beror på bröstcancer inom tio år efter screeningstarten. 30 procent av dessa 4 procent motsvarar just en minskad total dödlighet i cancer på 1 procent, vilket är den observerade.

Screening med mammografi är en organspecifik undersökning, och det relevanta resultatmålet är dödligheten i bröstcancer. Tidig upptäckt och behandling på ett tidigt stadium har visats signifikant minska dödligheten i bröstcancer, såväl i randomiserade kontrollerade studier och åtskilliga översikter av dem som i rutinmässig screening.

Behandlingens roll begränsad

Det påstås att analysen av den svenska milstolpestudien [7] inte tagit hänsyn till effekten av behandling. Både artikeln och kommentaren till den [9] har emellertid diskuterat denna fråga utförligt och har tydligt visat vilken begränsad roll terapin har.

Gøtzsches påstående att tamoxifen »reducerer brystkräftdödeligheten med

30 %» ges utan referens, och det finns ingen sådan. Tamoxifen har nämligen inte visats minska dödligheten i bröstcancer i en population med 30 procent – effekten gäller enbart överlevnaden vid östrogenpositiva brösttumörer.

Gøtzsche skriver att screening leder till en ökning av antalet mastektomier, men det motsägs av de flesta andra forskares resultat, också i Danmark. I exempelvis Fyns Amt, där screening med mammografi nyligen införts, har det blivit en betydande minskning av antalet mastektomier (från 65 till 18 procent) [10].

Den primitiva radioterapien brister har för länge sedan undanröjts, men ändå används de fortfarande som ett argument mot screening. Varför skulle radioterapi postoperativt vara standardbehandling världen över, om det vore sant att det ökar dödligheten, vilket Gøtzsche försöker få oss att tro.

Till slut: Uttalandet »as long as we have not been proved wrong, our conclusions stand» [8] är inte en objektivt vetenskaplig ståndpunkt. Den inställningen är skadlig om man strävar efter en rationell vetenskaplig debatt om ett komplext ämne.

Referenser

1. Gøtzsche PC. Misvisende fremstilling af vort arbejde om screening med mammografi. *Läkartidningen* 2002;99:75-6.
2. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
3. Olsen O, Gøtzsche PC. Systematic review of screening for breast cancer with mammography. <http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf>
4. Horton R. Screening mammography – an overview revisited. *Lancet* 2001;358:1284-5.
5. Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Broeders MJM, Baan CA, Verbeek ALM, et al. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland (VIII). Rotterdam: Dept of Public Health, Erasmus university Medical Centre, Rotterdam; 2000.
6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press; 2001.
7. Tabar L, Vitak B, Chen HHT, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-31.
8. Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography [author's reply]. *Lancet* 2001;358:2167-8.
9. Cady B, Michaelson JS. The life-sparing potential of mammographic screening. *Cancer* 2001;91:1699-703.
10. Ritzau. Tidligere sundhedsminister: Mammografi redder kvindelig. www.berlingske.dk, den 19 oktober 2001.

Slutreplik:

Alarmerande att screeningförsöken inte ger minskad cancerdödlighet

Det er uværdigt for en akademisk debat, at Dean prøver at bortforklare sit første citatfusik [1] ved at komme med et nyt. Han påstår nu, at jeg skulle have hævdet, at der ikke er nogen forskel mellem vor Cochrane-oversigt og Lancet-oversigten. Jeg har ikke hævdet noget sådant. Jeg skrev: »Der er således ikke nogen principiel forskel på vore konklusioner i de to udgaver af vort review» [1].

PETER C GØTZSCHE
Direktør, Det Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet, København
p.c.gotzsche@cochrane.dk

■ Epidemiologiske data giver ikke nogen støtte til screening. En rapport fra 2001 viser, at der fortsat ikke er megen forskel mellem Holland og Danmark i brystkræftdødelighed, og at en stigning i brystkræftdødeligheden er afløst af et klart fald i flere europæiske lande, som ikke har screening, hvorimod kurven for Sverige har været uændret de sidste 40 år [2]. Og brystkræftdødeligheden blandt yngre kvinder i EU (20–49 år), som næsten ikke screenes, er faldet med 16,3%, hvorimod den blandt 50–69 årige kun er faldet med 8,6% [2]. Dean henviser igen til Tabars epidemiologiske opgørelse, men dette studie er upålideligt [3]. Jeg kan ikke genfinde den reduktion af den totale mortalitet, som Dean anfører, og sammenligningen er i øvrigt biased.

Fel om beräknad minskning av dödsfall

Deans beregning af en forventet reduktion i cancerdödsfald på kun 1% er helt forkert. I Two-County study [4] var der 243 brystkræftdödsfald ud af 1993 cancerdödsfald, dvs. 12.2% (Dean hævder, at andelen er 4%). Hvis screening ikke havde effekt (RR=1.00), ville man have forventet 296 brystkræftdödsfald ud af 2406 cancerdödsfald, dvs. 14.5%. Da RR=0.71 i Two-County study bliver den forventede reduktion af den totale cancerdødelighed i dette studie $14.5\% \times 29\% = 4.2\%$, og ikke 1%, som Dean hævder.

I Malmö og Canada, hvor man ikke havde udelukket kvinder med tidligere brystkræft fra studiet, udgjorde brystkræftdödsfaldene 8.9% og 25.6% af cancerdödsfaldene. Det vægtede gennemsnit af den forventede reduktion af den totale cancerdødelighed er 4.7%, i overensstemmelse med det lidt forenkla-
de estimat på 5%, jeg tidligere har nævnt [5]. At brystkræftdødeligheden er biased til fordel for screening støttes af nye forskningsresultater [6], og det er

derfor alarmerende, at der ikke er nogen reduktion i cancerdødeligheden i screeningsforsøgene [4].

Behandling

Deans bemærkning om, at forbedret terapi har en begrænset rolle, er i stærk modstrid med litteraturen [3, 7, 8], og hans kommentar om, at antallet af mastektomier er gået ned i Fyns Amt efter man har indført mammografi, er irrelevant, da dette også er sket i områder, hvor man ikke screener. Og postoperativ strålebehandling kan fortsat være skadelig for hjertet [9], og det er fortsat standardbehandling [10].

Referenser

1. Gøtzsche PC. Misvisende fremstilling af vort arbejde om screening med mammografi. *Läkartidningen* 2002;99:75-6.
2. Levi F, Lucchini F, Negri E, la Vecchia C. The fall in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2001;37:1409-12.
3. Beyond randomized controlled trials [correspondences]. *Cancer* 2002;94:578-83.
4. Olsen O, Gøtzsche PC. Systematic review of screening for breast cancer with mammography. <http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf>
5. Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (author's reply). *Lancet* 2001;358:2167-8.
6. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:167-73.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
10. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Petersen JL. Adjuvant radiotherapy for DCIS. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group [reply]. *Lancet* 2000;355:2072-3.