

Dödligheten i bröstcancer minskar – men inte tack vare screening

Dags att slopa mammografiscreening

KARSTEN JUHL JØRGENSEN, läkare, forskare
PETER C GØTZSCHE, professor, direktör, överläkare; båda Det

Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet, Köpenhamn
pcg@cochrane.dk

Under de senaste åren har resultat från flera viktiga studier av mammografiscreening publicerats, vilket innebär att den traditionella uppfattningen om screening nu måste revideras. Det förefaller nämligen som om screening inte har någon gynnsam effekt, utan i stället leder till betydande överdiagnostik och ökning av antalet mastektomier [1]. Motiveringen för screening tycks därför ha bortfallit.

Den basala förutsättningen för screening är inte uppfylld

Syftet med screening är att reducera förekomsten av metastaserad cancer. Om så inte sker, har screening ingen effekt. Ökad förekomst av tidiga tumörstadiet är inte en tillräcklig effekt, eftersom den ökade förekomsten påverkas av överdiagnostik. Att se till den procentuella fördelningen mellan tidiga och sena stadier är också vilseledande; antalet fall av sena stadier kommer alltid att minska procentuellt på grund av de många fallen av små, överdiagnostiserade tumörer.

I åtskilliga länder har man nu screenat för bröstcancer så länge att man kan förvänta sig en reduktion av antalet fall av cancertumörer i sena stadier. Eftersom stadiindelningen kan vara osäker och metoderna varierar över tid, är det säkraste att mäta tumördiametern; den är dessutom linjärt korrelerad med risken för metastaser [2].

En systematisk översikt över sju länder, däribland Norge, visade inga tydliga tecken på att screening reducerar förekomsten av tumörer över 20 mm i diameter, dvs den accepterade gränsen mellan små och stora tumörer [3]; screeningdeltagandet var över 60 procent, data hade samlats under minst 7 år innan screening för att kunna justera för eventuellt ändrad bakgrundsförekomst.

Randomiserade studier visade blygsam effekt

Mammografiscreening har marknadsförts med en effekt på 25–35 procent – men både en Cochrane-översikt [4] och en systematisk översikt från US Preventive Services Task Force [5] har estimerat en 15–16-procentig reduktion av bröstcancerdödligheten. De flesta studier i översikterna är av dålig

»... adjuvant behandling kan faktiskt förklara den reduktion av bröstcancerdödlighet vi sett i Danmark, Sverige och hela Västeuropa.

kvalitet [4, 5], och bestämningen av dödsorsaken var behäftad med systematiskt fel [4]. Bestämningen av tumörstorleken var däremot inte behäftad med systematiskt fel. Den genomsnittliga skillnaden i tumörstorlek mellan screening- och kontrollgrupp var 5 mm [2]. En skillnad på 5 mm motsvarar en effekt av screening på 12 procent för 20–30 år sedan, då studierna genomfördes [2]. Dessa 5 mm är till och med övervärderade på grund av de små, överdiagnostiserade tumörerna i screeninggruppen; den verkliga effekten av screening måste därför ha varit mindre än 12 procent i de tidiga studierna.

Den blygsamma reduktionen av tumördiametern och frånvaron av reduktion av tumörer över 20 mm visar att screening tidigare lägger diagnosen endast marginellt och att de aggressiva, snabbväxande tumörerna inte fångas upp.

Adjuvant behandling kan förklara minskad dödlighet

Adjuvant behandling, tex med tamoxifen och kemoterapi, är mycket effektiv oavsett om canceren har spritt sig eller inte. Adjuvant behandling användes inte i någon större utsträckning i de tidiga studierna [4]. Potentialen för screeningeffekt är därför betydligt mindre i dag, eftersom färre dör av sin sjukdom, också utan screening.

Ökad användning av adjuvant behandling kan faktiskt förklara den reduktion av bröstcancerdödlighet vi sett i Danmark, Sverige och hela Västeuropa.

Tidig läkarkontakt vid misstanke om bröstcancer (breast cancer awareness) har varit mycket viktigare för reduktionen av tumörstorlek än screening. I Danmark minskade tumörstorleken med 9 mm från 1978–1979 till 1988–1989 [6], dvs innan screening infördes. Att screening skulle ha lett till tidigare läkarkontakt är därför ett diskutabelt argument för screening.

Knappast någon gynnsam effekt i dag

Screening har knappast någon gynnsam effekt i dag [6]. Våren 2010 publicerade vi en studie där vi jämfört bröstcancerdödligheten i danska län med respektive utan screeningverksamhet samt i åldersgrupper som screenas respektive inte screenas [7]. Danmark har en unik kontrollgrupp, eftersom vi under en 17-årsperiod erbjöd screening till endast ungefär 20 procent av kvinnorna i åldersgruppen 50–69 år. I den för screening relevanta åldersgruppen (55–74 år) minskade

■ sammanfattat

En systematisk översiktsartikel kunde inte påvisa någon minskning av avancerad bröstcancer efter det att screening infördes.

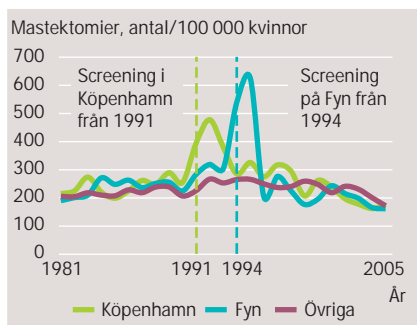
Stringenta observationella studier har inte kunnat påvisa någon gynnsam effekt av screening.

Minskningen av bröstcancerdödlighet har varit störst bland yngre kvinnor som inte erbjuds screening. Minsk-

ningen är inte relaterad till tidpunkten då screening infördes.

Många av de cancertumörer man hittar vid screening försvinner av sig själva utan behandling.

På grund av överdiagnostik kan incidensen av bröstcancer reduceras med en tredjedel i den screenade åldersgruppen om screeningen upphör.



Figur 1. Mastektomifrekvens bland 50–69-åriga kvinnor i Danmark.

bröstcancerdödligheten med 1 procent om året i områden med screeningverksamhet och med 2 procent i områden utan screeningverksamhet under den tidsperiod då screening kunde ha haft effekt. Bland yngre kvinnor, som inte kunde ha haft nytta av screening, minskade dödligheten betydligt mer: med

5 procent om året i områden med screening och 6 procent i områden utan screening.

Andra viktiga studier har tillkommit. En studie av bröstcancerdödligheten i 30 europeiska länder under perioden 1989–2006 visade att dödligheten minskade med 37 procent bland kvinnor under 50 år (som generellt inte hade screenats) och med bara 21 procent bland kvinnor i åldern 50–69 år (som oftast inbjöds till screening) [8]. Ingen säker reduktion av dödligheten i bröstcancer kunde noteras bland kvinnor över 70 år. Detta motsvarar våra fynd från Danmark [7].

Det finns inte heller något samband mellan tidpunkt för införande av screening och minskning av dödligheten. Detta har visats i en jämförande studie av grannländer, vilka valts utifrån demografisk jämförbarhet och stora tidsskillnader (10–15 år) vad gäller införande av screening: Sverige och Norge, Irland och Nordirland samt Belgien och Holland [9]. Minskningen av dödligheten var ungefär densamma i länderna, också densamma som i USA [10], där man började screena lika tidigt som i Sverige, dvs mitten av 1980-talet. Dessutom började minskningen av dödligheten i de relevanta åldersgrupperna ofta innan screeningen infördes, även om det i de randomiserade studierna dröjde flera år efter det att screening införts till man kunde se någon effekt.

Skillnader i Sverige, Danmark och Norge

Norden är särskilt intressant. Sverige har lägre dödlighet i bröstcancer än Danmark, vilket screeninganhängare har tillskrivit screening. Skillnaden fanns emellertid långt innan screening påbörjades i Sverige, och den finns också för många andra cancersjukdomar. Sverige startade screening för 25 år sedan och har förmodligen Europas mest intensiva screeningprogram. Några län erbjuder screening upp till 75 års ålder, screeningintervallet är på många håll bara 18 månader mot 24 i Danmark och 36 i Storbritannien, och andelen deltagare är ca 90 procent mot ungefär 70 procent i Danmark [11].

Likväl reducerades bröstcancerdödligheten i Danmark under 1989–2006 med 49 procent bland kvinnor under 50 år mot 36 procent i Sverige [8]. Detta trots att hälften av svenska kvinnor i åldern 40–49 år erbjuds screening men inga i denna åldersgrupp i Danmark. I gruppen 50–69 år var reduktionen 26 procent i Danmark och endast 16 procent i Sverige. I Sverige har den årliga minskningen i denna åldersgrupp varit oförändrad sedan 1972 [9], vilket inte heller tyder på någon effekt av screening.

Den större reduktionen i Danmark orsakas inte av att vi i Danmark har ett högre utgångsläge för bröstcancerdödligheten. Detta blir tydligt då man ser till Norge, som hade motsvarande nivå som Sverige före screening. I Norge startade screeningverksamhet i mitten av 1990-talet. Liksom Danmark har

Norge successivt infört screening i regionerna, och också Norge har haft en långt större reduktion av dödligheten än Sverige, såväl i screenade och icke-screenade åldersgrupper som i områden med respektive utan screeningverksamhet [8].

Inte heller i Norge kan man se någon effekt av screening. Mette Kalager, som tidigare ledde det norska mammografi-screeningprogrammet, och hennes medarbetare jämförde bröstcancerdödligheten i områden med och utan screening, och de fann en icke-signifikant minskning på 10 procent [12]. En stor del av denna skillnad måste dessutom tillskrivas att specialisering och centralisering av behandlingen infördes för alla åldersgrupper samtidigt som screeningprogrammet infördes. Studien har felaktigt kritiserats för att ha förkort uppföljningstid, genomsnittligt 2,2 år (efter diagnos). Uppföljningstiden var totalt 6,6 år efter det att screeningen påbörjades, vilket motsvarar den uppföljningstid då man såg en klar effekt i de tidiga randomiserade studierna [4].

Screening genererar patienter som skulle ha förblivit friska

I de tidiga randomiserade studierna ökade screening förekomsten av cancer med 29 procent, vilket är en underskattning, eftersom en fjärdedel av kvinnorna i kontrollgruppen mammograferades minst en gång [4]. En systematisk översikt från länder med organiserade screeningprogram, inklusive Sverige, visade 52 procent ökning [13]. Eftersom screening inte tycks reducera förekomsten av avancerad bröstcancer, är screeningens väsentligaste effekt att generera många nya cancerpatienter, som hade förblivit friska om de inte hade screenats. Övertygande data från tre studier från USA, Norge och Sverige visar att många av dessa överdiagnostiserade tumörer hade regredierat av sig själva om de inte hade behandlats [14].

En paradoxal följd av detta är att den bästa metoden vi har för att reducera förekomsten av bröstcancer är att råda kvinnor att inte genomgå screening. Med en överdiagnostik på 52 procent kunde detta minska förekomsten av bröstcancer med en tredjedel i den screenade åldersgruppen.

Överdiagnostik ger fler mastektomier

Över hela världen är det tyvärr fortfarande vanligt att det av cancerföreningar och i det informationsmaterial kvinnor får när de erbjuds screening hävdas att screening medför att fler kan bevara bröstet. Detta är inte sant. Överdiagnostiken medför tvärtom att fler förlorar bröstet, bla eftersom carcinoma in situ ofta är diffust utbredd och behandlas med mastektomi [1, 4, 15] (Figur 1).

Förkrossande kritik i BMJ

Fortfarande publiceras forskningsresultat som hävdar att den gynnsamma effekten av screening är 25 procent eller mer och att överdiagnostiken är obetydlig. I stort sett all denna forskning är gjord av forskare med en intressekonflikt i relation till screening (ofta är de knutna till nationella screeningprogram), och forskningen innebär ett komplicerat statistiskt modellbygge med antaganden som inte kan verifieras och som av allt att döma är felaktiga. När resultat från modellbyggen inte passar med rådata, är det klokt att lita på vad rådata visar.

BMJ bad år 2010 en respekterad, oberoende epidemiolog att se på evidensen och nå en konklusion, vilket resulterade i en förkrossande kritik av modellbyggarna [16]. Ett uttalande av BMJ:s chefredaktör Fiona Godlee publicerades i The Independent den 4 augusti 2010:

»The screening lobby thinks the BMJ has got a bee in its bonnet about screening. That is not the case – we follow the evidence. The Danish team [from the Nordic Cochrane Centre] do good

»Om screening hade varit ett läkemedel, hade det dragits tillbaka från marknaden.«

work which is very thorough and of good quality. It is fair to say that we have not had the same quality of submissions from the other side. We would be delighted if someone came forward with a robust defence of the screening programme – I don't think they have done that.«

Vi ger här två exempel på denna typ av forskning.

Det första exemplet är en studie som estimerade att bröstcancerdödligheten i Storbritannien var reducerad med 28 procent i den åldersgrupp som erbjudits screening jämfört med alla de övriga åldersgrupperna, båda unga och äldre [17]. Av artikeln framgår inte att minskningen i den inbjudna åldersgruppen började innan screeningprogrammet startade (Figur 2) och att minskningen var störst bland unga kvinnor som inte hade erbjudits screening [18]. Beräkningen av de 28 procenten kunde heller inte reproduceras [18].

Det andra exemplet är en svensk studie som jämförde bröstcancerdödligheten i åldersgruppen 40–49 år i län med respektive utan screeningverksamhet och fann en effekt på 26 procent [19]. Återigen är metoderna oklara. När resultaten publicerades vid ASCO-mötet 2010 utgjordes nämnaren av kvinnor med bröstcancer (incidensbaserad mortalitet). Detta gör resultatet totalt opålitligt, eftersom överdiagnostiserade kvinnor har mycket god prognos. I själva artikeln används inte begreppet incidensbaserad mortalitet, men exakt vad som har jämförts med vad är oklart på grund av omfattande statistiska justeringar [20], vilket författarna har erkänt.

Vilket land blir först med att slopa mammografiscreening?

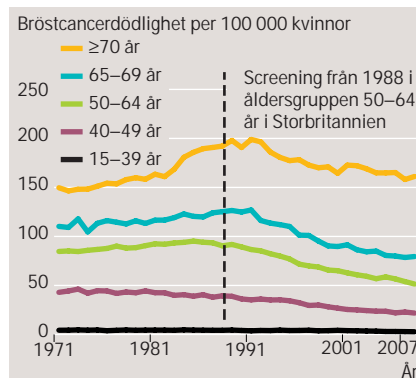
Om screening har någon gynnsam effekt i dag, är den så liten att den mycket väl kan upphävas av den livsförkortande effekt strål- och kemoterapi har i behandlingen av de många friska, överdiagnostiserade kvinnorna. Screeningens skadliga effekter, däremot, är omfattande. Om screening hade varit ett läkemedel, hade det dragits tillbaka från marknaden.

Den intressanta frågan är därför vilket land som först slopar mammografiscreening, det mest effektiva vi kan göra för

att reducera förekomsten av bröstcancer. Det kan bli Danmark, eftersom vi var ganska skeptiska till att införa screening och väntade i många år. Det kan också bli Kanada, vars systertidskrift till Läkartidningen, Canadian Medical Association Journal, lät en av oss publicera en ledare med rubriken »Time to stop mammography screening?« i samband med publiceringen av nya riktlinjer, som rekommenderade mindre screening för bröstcancer.

Det blir knappast Sverige. Det var ju i Sverige de centrala randomiserade studierna gjordes, och Sverige var det första större land som startade mammografi-screening på nationell bas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*



Figur 2. Bröstcancerdödlighet i Storbritannien 1971–2008. Den största minskningen ses i åldersgruppen 40–49 år, som inte blev screenad. Minskningen är 50 procent från början av 1980-talet. I åldersgruppen 50–64 år, som screenats från 1988, började minskningen några år innan screeningen infördes och lång tid innan en effekt kunde förväntas. Minskningen var 45 procent från mitten av 1980-talet. Källa: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology*. 2011;260:621-6.
- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Zahl PH, et al. Why mammography screening hasn't lived up to expectations from the randomised trials. *Cancer Causes Control*. 2012;23:15-21.
- Autier P, Boniol M, Middleton R, et al. Advanced breast cancer incidence following population based mammographic screening. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1726-35.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD001877.
- 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(5 Part 1):347-60.
- Gøtzsche PC. Mammography screening: truth, lies and controversy. London: Radcliffe Publishing; 2012.
- Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMJ*. 2010;340:c1241.
- Autier P, Boniol M, LaVecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010;341:c3620.
- Autier P, Boniol M, Gavin A, et al. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2011;343:d4411.
- Bleyer A. US breast cancer mortality is consistent with European data. *BMJ*. 2011;343:d5630.
- Vainio H, Bianchini F. IARC Handbooks of cancer prevention. Vol 7. Breast cancer screening. Lyon: IARC Press; 2002.
- Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010;363:1203-10.
- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009;339:b2587.
- Zahl PH, Gøtzsche PC, Mæhlen J. Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening program: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12(12):1118-24.
- Suhrke P, Mæhlen J, Schlichting E, et al. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ*. 2011;343:d4692.
- McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ*. 2010;341:233-5.
- Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomised trial and from the breast screening programme in England. *J Med Screen*. 2010;17:25-30.
- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Zahl PH. Breast screening: why estimates differ by a factor of 20-25. *J Med Screen*. 2010;17:158-9.
- Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer*. 2011;117(4):714-22.
- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Unclear methods in estimate of screening effect in women aged 40–49 years. *Cancer*. 2012;118(4):1170.