

SAMBAND FETT-BRÖSTCANCER

Omhuldad hypotes överges?

I dagarna publicerades en studie som sannolikt tvingar oss att ändra uppfattning om sambandet mellan fett och bröstcancer [1]. Detta ger oss anledning att rekapitulera det senaste decenniets utveckling när det gäller kunskaper och uppfattningar i frågan.

År 1984 fastslog Cancerkommittén i sitt betänkande att det inte vore »orimligt att omkring hälften av tarm- och bröstcancerfallen skulle kunna ha för högt fettintag och/eller därmed associerade kostfaktorer som orsak» [2]. Hos många väcktes förhoppningar att det till sist blivit möjligt att förebygga bröstcancer, en vanlig, ofta dödlig sjukdom, men Cancerkommitténs bedömning vilade på bräcklig vetenskaplig grund [3].

Tio år senare, i mars 1994, samlades forskare inom området kost och cancer till ett symposium vid IARC (International Agency for Research on Cancer) i Lyon. Där ställdes bland annat frågan huruvida hypotesen att hög fettkonsumtion ökar risken för bröstcancer är död. Svaret blev »almost», och ingen hade något att invända. Redan två år tidigare hade Nature [4] i en ledare såsom »faddish infatuation» (ungefär »trendig fix idé») betecknat föreställningen att fett är roten till all »dietary evil».

Hur man förklarar denna omvägning?

Djurexperiment och ekologiska data

Hypotesen att fettrik kost ökar risken för bröstcancer har sitt ursprung i djurexperimentella data och i deskriptiva

epidemiologiska studier. Redan för 50 år sedan visade sig högt intag av fett stimulera tumörutveckling hos gnagare. På 1970-talet avslöjades ett starkt positivt samband mellan nationell per capita-konsumtion av fett och dödlighet i bröstcancer [5, 6]. Även andra observationer kring bröstcancer och internationella variationer i förekomst, tidstrender och förändrad risk vid migration från låg- till högincidensländer pekade i den riktningen [3, 5, 6].

Ekologiska korrelationer kan emellertid vara vilseledande, eftersom exponeringen mäts inte hos enskilda individer utan hos grupper, ofta hela nationer. I det här fallet är det dessutom det fett som försvinner som mäts snarare än det som konsumeras. Man kan till exempel notera att den 40-procentiga ökningen av bröstcancerincidensen i USA under den senaste femtioårsperioden sammanfaller med en ökning av mängden producerat och importerat fett sammantaget. Däremot har den faktiska konsumtionen av fett minskat under samma tid [7].

Produktion och konsumtion av fett, liksom andra komponenter i kosten, kan också mycket väl samvariera med icke-dietära faktorer som påverkar risken för bröstcancer. För att kunna beakta sådana störande effekter krävs analytiska epidemiologiska (fall-kontroll eller kohort) studier som grundas på detaljerad information från enskilda individer.

Analytiska epidemiologiska studier

Redan när de första fall-kontrollstudierna av kost och bröstcancer publicerades i slutet av 1970- och början av 1980-talet, var oenigheten om ett samband stor och frågetecknen många [3]. En kritisk granskning som gjordes 1987 av 14 studier fann resultaten motsägelsefulla [8], medan en omfattande analys några år senare av individuella data från tolv fall-kontrollstudier utförda i olika delar av världen (s k poolad analys) resulterade i rapport om ett statistiskt signifikant ($P < 0,001$) samband mellan totalt fettintag och bröstcancer [9]. Sammanlagt hade 4 427 kvinnor med

bröstcancer jämförts med över 6 000 kvinnor utan bröstcancer.

Sambandet var emellertid svagt; man visade på en 35-procentig riskökning per 100 g fett, vilket innebär en osannolik ökning av den dagliga konsumtionen. Dessutom förelåg betydande heterogenitet mellan de olika studierna.

Denna heterogenitet är föga överraskande, ty föreställningen att fett kan orsaka bröstcancer hade nått sådan spridning att den i vissa studier mycket väl kan ha påverkat kvinnor med bröstcancer att överrapportera sin konsumtion. Senare publicerades empiriskt stöd för att sådana minnesfel, s k »recall bias», förekommer i USA [10], men inte t ex i Sverige [11, 12]. Problemet undviks i prospektiva studier där information om kostvanor samlas innan personerna insjuknar.

När flera prospektiva studier under 1990-talet publicerade negativa resultat ifrågasatte man allt oftare hypotesen om ett samband mellan totalt fettintag och bröstcancer [7, 13-15] och uppfattade »recall bias» som den mest sannolika förklaringen till att fall-kontrollstudier oftare visade ett positivt samband, om än svagt [16].

Trots bristen på övertygande stöd från empiriska data har fett-bröstcancerhypotesen levt vidare och debatterats intensivt [17-19]. Starka förhoppningar har knutits till den, mycken vetenskaplig möda har ägnats åt den och stora ekonomiska resurser har satts in; avsevärd prestige har också stått på spel. Det kommer därför att krävas extraordinär vetenskaplig dokumentation innan den läggs åt sidan för att – i bästa fall – lämna plats för mer lovande hypoteser.

Stor prospektiv studie

Nu publiceras den hittills största studien av fett och bröstcancer. Sju prospektiva studier från fyra länder (USA, Kanada, Holland och Sverige) som uppfyllde på förhand uppställda kriterier har ingått i en gemensam, poolad analys [1]. Man har kartlagt kostvanorna i vuxen ålder hos sammanlagt

Författare

HANS-OLOV ADAMI

professor, institutionen för cancer-epidemiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala; adjungerad professor i epidemiologi vid Harvard University, Boston, USA

ALICJA WOLK

docent, institutionen för cancer-epidemiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

337 819 kvinnor; 4 980 fall av bröstcancer inträffade under uppföljningstiden.

Syftet med denna uppläggningsstudie var att bemöta kritiken mot tidigare negativa resultat i enskilda prospektiva studier: låg statistisk styrka (för litet antal bröstcancerfall), för stor homogenitet i fettintag bland de studerade kvinnorna och stort mätfel i skattningen av fettintag. Analysen gjordes på ett standardiserat sätt med korrektion såväl för totalt kaloriintag, som för mätfel och andra riskfaktorer. Eftersom kostdata insamlades före bröstcancerdiagnos och samtliga analyser gjordes inom kohorterna undvek man de validitetsproblem som alltid hotar i fall-kontrollstudier.

Resultaten av denna studie ger inget som helst stöd för hypotesen att högt totalt fettintag i vuxen ålder ökar risken för bröstcancer. Risken var densamma bland kvinnor i den högsta och den lägsta kvintilen av energijusterat fettintag (relativ risk = 1,04; 95 procents konfidensintervall 0,94–1,16). Särskilda beräkningar kunde göras för kvinnor vilkas energiintag från fett varierade från mindre än 15 procent till mer än 45 procent; man kunde då inte urskilja någon trend, ingenting tydde heller på att mycket lågt fettintag har en skyddande effekt. Separata analyser gjordes också, dels för animaliskt och vegetabiliskt fett, dels för mättat, enkelomättat och fleromättat fett samt för kostkolesterol. Inga samband med bröstcancer-risk kunde avslöjas.

En slutsats av denna prospektiva studie – den största som kommer att finnas tillgänglig under överskådlig tid – är sålunda att sänkt totalt fettintag i vuxen ålder knappast har en mätbar inverkan på bröstcancer-risken. Därför måste man i än högre grad ifrågasätta värdet av den omfattande, kostsamma och redan tidigare mycket kontroversiella interventionsstudie som pågår i USA [4, 18, 19]. Den startade 1986, avbröts 1988 och återupptogs i modifierad form 1991. Huvudsyftet är att klarlägga – genom randomisering av 57 000 kvinnor – om en ändring av kostmönster från högt fettintag (över 36 procent av kaloriintaget) till lågt (ca 20 procent) minskar risken för bröstcancer och andra sjukdomar [19].

En annan, mer allmän, slutsats är att epidemiologiska forskningsresultat ofta är svårvärderade och måste tolkas försiktigt; förhastade slutsatser vilseleder allmänheten och undergräver förtroendet för forskningsresultat. Gradvis ökade kunskaper, snarare än snabba ge-

nombrott, karakteriserar epidemiologisk forskning. Den studie som nu publiceras [1] grundas på en lång arbetsprocess och på data som insamlats under nära två decennier.

Intressant är också att bakom den står forskare som tidigare företrätt olika uppfattningar om sambandet fett-bröstcancer.

Analys av olika fettyper

Den stora prospektiva studien [1] noterade visserligen inget samband mellan olika typer av fett och bröstcancer-risk. Ändå kommer den kanske mest spännande utvecklingen i denna fråga sannolikt att grundas på analyser av olika fettyper. Man vet nämligen att det finns ett starkt positivt samband när det gäller enskilda individers konsumtion av t ex enkel- och fleromättat fett, men det krävs en mera avancerad statistisk analys än den som nu publiceras för att påvisa detta.

De senaste åren har den så kallade medelhavsdieten uppmärksamats, ett kostmönster som, utan att vara strikt definierat, har flera typiska särdrag: relativt hög fettkonsumtion dominerad av olivolja, lågt intag av mättat fett, rikligt intag av frukt, grönsaker, fullkornsbröd, pasta och vin, men begränsad köttkonsumtion.

Komplexa kolhydrater, fiber, vitaminer, mineraler och antioxidanter präglar sålunda denna traditionella diet, liksom ett dominerande inlag av enkelomättat fett som svarar för minst 75 procent av olivoljans fetthinnehåll.

En gynnsam effekt av olivolja på risken att utveckla bröstcancer vore förenlig både med experimentella data och med sjukdomens deskriptiva epidemiologi, och hypotesen har nu också testats systematiskt för första gången i analytiska epidemiologiska studier. Under loppet av ett år har olivoljans eventuella betydelse analyserats i fyra fall-kontrollstudier – från Spanien, Grekland och Italien – och samtliga ger stöd för en måttlig skyddande effekt [20].

Man kan fråga sig: Är sambandet verkligen och kausalt? Är det i så fall unikt för olivolja eller har enkelomättade fettsyror en allmänt skyddande effekt, som en studie antytt [7]? Dessa frågor söker man nu besvara både i den svenska delstudien [Wolk och medarbetare, opublicerade data] och i den samlade prospektiva studie [1] som kanske får oss att överge hypotesen om ett samband mellan totalt fettintag och bröstcancer.

Litteratur

- Hunter DJ, Spiegelmann D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR et al. Cohort studies of fat intake and risk of breast cancer: a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; (in press).
- Betänkande av Cancerkommittén. *Cancer. Orsaker, förebyggande m m. SOU 67: 1984.*
- Adami HO, Bruce Å. Kost och bröstcancer – finns det ett samband? *Läkartidningen* 1984; 81: 318-9.
- Anonymous. Diet and breast cancer (editorial). *Nature* 1992; 359: 760.
- Prentice RL, Kakar F, Hursting S, Sheppard L, Klein R, Kushi LH. Aspects of the rationale for the women's health trial. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 802-14.
- Prentice RL, Sheppard L. Dietary fat and cancer: consistency of the epidemiology data, and disease prevention that may follow from a practical reduction in fat consumption. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 81-97.
- Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JAE, Spiegelmann D et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8-year follow-up. *JAMA* 1992; 268: 2037-44.
- Goodwin PJ, Boyd NF. Critical appraisal of the evidence that dietary fat intake is related to breast cancer risk in humans. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 473-85.
- Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K et al. Dietary factors and risk of breast cancer: Combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 561-9.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JAE, Rosner BA, Longnecker M et al. A comparison of prospective and retrospective assessments of diet in the study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 502.
- Holmberg L, Ohlander EM, Byers T, Zack M, Wolk A, Bergström R et al. Diet and breast cancer: results from a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1805-11.
- Holmberg L, Ohlander EM, Byers T, Zack M, Wolk A, Bruce Å et al. A search for recall bias in a case-control study of diet and breast cancer. *Int J Epidemiol* (under publ).
- Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. A cohort study of fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 336.
- Kushi LH, Sellers TA, Potter JD, Nelson CL, Munger RG, Kaye SA et al. Dietary fat and postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1092-9.
- van den Brandt PA, van't Veer P, Goldbohm RA, Dorant E, Volovics A, Hermus RJ et al. A prospective cohort study on dietary fat and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 75-82.
- Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, Lockwood GA, Trichler DL. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer* 1993; 68: 627-36.
- Howe GR. High-fat diets and breast cancer risk. The epidemiologic evidence (editorial). *JAMA* 1992; 268: 2080-1.
- Whittemore AS, Henderson BE. Dietary fat and breast cancer: where are we? (editorial) *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 762-3.
- Freedman LS, Prentice RL, Clifford C, Harlan W, Henderson M, Rossouw J. Dietary fat and breast cancer: where are we (editorial). *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 764-5.
- Trichopoulos A. Olive oil and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 475-6.