

Naturalförloppet, grova metoder ledde till felkalkyl om bröstcancer

Orsaken till att Göran Sjönell och Lars Ståhle i Läkartidningen 8/99 felaktigt dragit slutsatsen att mammografiscreening inte minskar dödligheten i bröstcancer är att de inte tillräckligt beaktat sjukdomens långa naturalförlopp samt att deras metoder varit alltför grova, bl a för att översätta resultat från randomiserade studier till populationsstatistik.

Göran Sjönell och Lars Ståhle tar upp en principiellt viktig fråga. Vid allmänna hälsoundersökningar i syfte att uppnå en tidigarelagd diagnos och behandling av cancersjukdom finns det teoretiskt sett flera möjliga orsaker till att t ex en minskad mortalitet observerad i randomiserade studier eventuellt inte kan uppnås när ansvaret för undersökningarna sprids på flera händer och genomförs rutinmässigt. Vad beträffar de allmänna hälsoundersökningar med mammografi som introducerats i Sverige under den senaste tioårsperioden talar dock allting för att sådana farhågor är obefogade. Sjönell och Ståhles slutsatser är inte trovärdiga och stöds inte heller av de data som presenteras i deras artikel.

Svenska rapporter har visat att den rutinmässigt bedrivna screeningmammografins sensitivitet, specificitet och prediktiva värde varit minst lika bra som i de randomiserade studier som legat till grund för beslutet att införa screening. Snarast är resultaten bättre än i de randomiserade studierna [1]. Det finns därför all anledning förmoda att screeningen bidrar till en minskad dödlighet i bröstcancer i Sverige, även om detta ännu inte fått fullt genomslag i den officiella dödsorsaksstatistiken.

Författare

LARS ERIK RUTQVIST

docent, ordförande i Cancerfondens planeringsgrupp för utvärdering av mammografiscreening, Onkologiskt centrum, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Hur kan då Sjönell och Ståhle dra slutsatsen att de allmänna hälsoundersökningarna med mammografi i Sverige misslyckats med att uppnå sitt viktigaste syfte: att minska dödligheten i bröstcancer? De främsta anledningarna är att deras analys inte tillräckligt beaktat sjukdomens naturalförlopp, vilket kan mätas i decennier snarare än i ett begränsat antal år, samt att deras metoder för att översätta resultat från de randomiserade studierna till populationsstatistik, liksom beräkningarna av förväntad dödlighet i bröstcancer, är alltför grova och oprecisa för att tillåta några slutsatser, givet den korta observations-tiden i deras undersökning.

Bröstcancerens naturalförlopp

Tabell I visar fördelningen av diagnosår bland kvinnor som avled på grund av bröstcancer i Stockholmsregionen under 1996. En betydande andel av dödligheten i bröstcancer under året gäller patienter diagnostiserade flera år tidigare: mer än hälften var t ex diagnostiserade mer än fem år före döden. Detta mönster har förstärkts under senare år på grund av trenden mot en minskande andel patienter med stadium II eller mer avancerade tumörer. Det är framför allt dessa patienter som genererar den tidiga mortaliteten.

Dessa data illustrerar att det finns en avsevärd fördröjning i den officiella dödsorsaksstatistiken beträffande möjligheten att avläsa effekter av den allmänna mammografiscreeningen, och att uppföljningstiden i Sjönell och Ståhles analys är otillräckligt kort. Problemet accentueras av att de, utan närmare förklaring, exkluderat kvinnor i de regioner som har den längsta erfarenheten av mammografiscreening. Denna exklusion är ologisk eftersom det självfallet är just i de regionerna förutsättningarna är bäst att observera mammografiscreeningens effekter, vilket företrädare för Socialstyrelsen påpekat i sin kommentar i Läkartidningen 9/99.

Resultat av studier kontra populationsstatistik

I de dödlighetsanalyser som publicerats från de enskilda randomiserade studierna liksom i den svenska metaanaly-

Tabell I. Fördelning av år för primär sjukdomsdiagnos bland bröstcancerpatienter avlidna i Stockholms läns landsting 1996.

Diagnosår	Antal	Andel, procent
1996	19	7
1995	33	11
1994	41	14
1993	20	7
1992	18	6
1991	29	10
1990	15	5
1989	15	5
1988	17	6
1987	6	2
1986	10	3
<1986	70	24
Summa	293	100

sen har man eftersträvat att efterlikna en experimentell situation. Kvinnor med bröstcancer som diagnostiserats innan screeningstudien startat har därför exkluderats. Risken för framtida död i bröstcancer hos dessa patienter kan självfallet inte påverkas i efterhand genom inbjudan till mammografi. Om sådana fall skulle inkluderas i analysen skulle studiens statistiska precision minska, och det skulle dröja längre tid efter studiestart innan någon skillnad i dödlighet mellan screening- och kontrollgrupp skulle kunna säkerställas. I den officiella dödsorsaksstatistiken inkluderas samtliga dödsfall oberoende av när bröstcancer diagnostiserats. Resultat från de randomiserade studierna eller metaanalysen kan således inte »direktöversättas» till förväntade effekter i den officiella dödsorsaksstatistiken enligt Sjönell och Ståhles modell.

Minskad dödlighet

I Sverige har mortaliteten i bröstcancer varit konstant under flera decennier trots en ökad incidens av sjukdomen. Under den senaste tioårsperioden förefaller dock ett trendbrott ha inträffat: sedan slutet av 1980-talet minskar bröstcancerdödligheten (sannolikt beroende på både förbättrad behandling och en ökad tidigdiagnostik).

Sjönell och Ståhle hävdar att minsk-

ningen i de studerade regionerna borde ha blivit större om de allmänna hälsoundersökningarna hade haft avsedd effekt. Detta resonemang är helt beroende av en uppskattning av hur mycket dödligheten skulle ha minskat under 1990-talet om mammografiscreening inte hade införts. Detta estimat bygger Sjönell och Ståhle på en framskrivning av tidstrenden före introduktionen av screening. Av lätt insedda skäl är sådana extrapoleringar av vad cancerincidensen »borde» ha varit i högsta grad osäkra och spekulativa.

Randomiserade studier den viktigaste kunskapskällan

Sjönell och Ståhle spekulerar över varför de med sin modell inte lyckats påvisa den förväntade effekten av mammografiscreening. Deras förklaring är metodologiska fel i de randomiserade studierna som skulle ha lett till en överskattning av screeningens effekter. Detta är minst sagt en förbluffande slutsats som Sjönell och Ståhle är ensamma om i världslitteraturen.

Publicerade resultat av mammografiscreening finns idag tillgängliga från ett betydande antal randomiserade studier och metaanalyser, vilka inkluderat mer än 500 000 kvinnor i USA, Kanada, Sverige och Storbritannien. Metaanalysen av de svenska studierna, vilka samtliga var populationsbaserade, inkluderade 290 000 kvinnor [2].

Det är inte trovärdigt av Sjönell och Ståhle att hävda att en analys baserad på utvecklingen av bröstcancerdödligheten i ett begränsat antal svenska regioner under ett fåtal år skulle utgöra ett bättre underlag för att värdera screeningens effekter än de randomiserade studierna.

»Kliniska prövningseffekten» saknar vetenskapligt stöd

De metodologiska fel i de randomiserade studierna som Sjönell och Ståhle föreslår (»den kliniska prövningseffekten») är placeboeffekter bland de inbjudna kvinnorna, noceboeffekter bland dem som inte inbjöds samt sämre undersökningskvalitet i rutinsituationen på grund av sämre utbildad och mindre motiverad sjukvårdspersonal.

Den sistnämnda förklaringen kan direkt förkastas. Som nämnts visar utvärderingar av svensk rutinmammografi snarast bättre resultat beträffande sensitivitet, specificitet och prediktivt värde än vad som var fallet i de randomiserade studierna. De amerikanska erfarenheter som citeras av Sjönell och Ståhle är inte relevanta för svenska förhållanden på grund av de välkända medicinska, ekonomiska och medikolegala skillnaderna mellan Sverige och USA.

Risken för placebo- och noceboef-

fekter i mammografiscreeningstudier är minimal, eftersom den primära resultatvariabeln är död i sjukdomen. Det finns inte vetenskapligt hållbara belägg för att psykologiska mekanismer skulle ha prognostisk betydelse vid någon cancersjukdom.

Vad som är särskilt problematiskt med Sjönell och Ståhles påståenden är risken för skuldbeläggning av enskilda patienter som utvecklar sjukdomsrecidiv. Att tala om placebo- och noceboeffekter kan uppfattas som liktydigt med att hävda att recidivet berott på att kvinnan inte förmått reagera psykologiskt på sin sjukdom på »rätt» sätt.

Randomiserade studier kontra populationseffekter

Det finns idag en internationell konsensus om att resultaten från de randomiserade studierna utgör det mest tillförlitliga underlaget för att bedöma mammografiscreeningens effekter. Med stor sannolikhet utgör dock resultaten från dessa studier en underskattning av de långtidseffekter som kan förväntas av ett populationsbaserat hälso- program.

Det finns flera samverkande orsaker till att populationseffekterna kan förmodas bli större. En orsak är att screeningstudiernas resultat till betydande del påverkas av mortalitet genererad av fall diagnostiserade under den första screeningomgången, den s k prevalensscreeningen. Hos många cancerfall upptäckta i denna omgång är tidigareläggningen av diagnosen (»lead time») relativt kort. Det är först i den andra och senare screeningomgångar som de upptäckta fallens lead time är maximalt lång.

I samtliga randomiserade studier har antalet screeningomgångar varit begränsat. I text Stockholmsundersökningen förekom endast två omgångar i studiegruppen innan även kontrollgruppen inbjöds till screening. Genomsnittlig lead time blir därför längre i en populationsbaserad screening, eftersom undersökningen upprepas vid ett stort antal regelbundet återkommande tillfällen under livet. Det begränsade antalet omgångar i studierna innebär att exponeringen för regelbunden screening är mindre i de randomiserade studierna än vad som blir fallet i en populationsbaserad screening. Dessutom har en inte obetydlig andel av kvinnor i kontrollgrupperna i de randomiserade studierna på eget initiativ genomgått screening. Detta förhållande resulterar i en »utspädning» av screeningeffekten. De randomiserade studierna kan av metodologiska skäl enbart bevara frågan om effekten av »inbjudan till screening» kontra »ingen inbjudan», inte den renodlade effekten av själva interventio-

nen. Till sist bör det noteras att det skett en kontinuerlig förbättring av mammografitekniken under senare år.

Inget motiv för ytterligare omprövning

Den analys som presenterats av Sjönell och Ståhle kan tjäna som en illustration till metodologiska problem vid försök att översätta de randomiserade screeningstudiernas resultat till förväntade effekter i populationen. Deras data motiverar dock inte någon ytterligare omprövning av mammografihälsoprogrammen i Sverige utöver den revision av Socialstyrelsens rekommendationer som nyligen publicerats [3]. Det är däremot motiverat att fortsätta granska screeningens kvalitet och resultat, vilket också särskilt betonats av Socialstyrelsen.

En fördjupad analys av de svenska randomiserade studierna pågår för närvarande med stöd från Cancerfonden. Detta arbete kan förväntas ge ytterligare vägledning för kvalitetsarbetet inom mammografihälsoprogrammen.

Referenser

1. Lidbrink E, Törnberg S, Azavedo E, Frisell J, Hjalmar ML, Leifland K et al. The general mammography screening program in Stockholm: organisation and first-round results. *Acta Oncologica* 1994; 33: 353-8.
2. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-8.
3. Socialstyrelsen. Hälsoundersökning med mammografi. Underlag för rekommendationer om screening för bröstcancer. SoS-rapport 1998:17.2.