

# Mammografiscreening är här för att stanna

## Individuella screeningprogram kan ge bättre effekt



**PER HALL**, professor i strålnings-epidemiologi, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm per.hall@ki.se

Kollegorna Karsten Juhl Jørgensen och Peter C Gøtzsche levererar ytterligare ett inlägg i skyttegravskriget mellan motståndare och anhängare av mammografiscreening. Skyttegravarna är nu så djupa att det måste vara svårt att ta sig ur dem och ännu svårare att få klar sikt.

Karsten Juhl Jørgensen och Peter C Gøtzsche anser att mammografiscreening omedelbart borde avbrytas, eftersom den dels inte har någon effekt på bröstcancerdödligheten, dels leder till överdiagnostik och överbehandling. De anser att den terapi bröstcancerpatienter erhåller förkortar livet på patienterna och att många cancrar försvinner av sig själva om man bara låter dem vara.

### Flertalet studier är suboptimala

Problemet är att dessa slutsatser dras från studier som i bästa fall kan kallas hypotesgenererande. Flertalet studier av mammografins effektivitet är suboptimala. Det korrekta förfarandet är att randomisera ett stort antal kvinnor till att antingen mammograferas med jämna intervall eller klara sig helt utan mammografi. Därefter skulle man för alla randomiserade kvinnor samla in information på individnivå för att på ett korrekt sätt ta hänsyn till deltagarnas mammografiutnyttjande.

Tyvärr har det inte gått till så. Nästan alla studier om mammografiscreening-

ens för- och nackdelar saknar information på individnivå.

I stället görs antaganden och jämförelser utifrån ålder, bostadsort och/eller kalenderperiod. Vilka kvinnor som verkligen undersökts har man oftast ingen möjlighet att ta i beaktande. Denna sk observationella design är i sig inte fel, men utan individuell information introduceras en mängd osäkerheter, och resultaten ska därför tolkas varsamt.

### Förhastade slutsatser

Ytterligare ett problem med de studier som nu används som diskussionsunderlag är att de inte belyser dagens situation. Vi har i dag bättre diagnostiska metoder, bättre rutiner för att handlägga »knöl i bröstet«, intensifierat interdisciplinärt samarbete och ökad användning av adekvat adjuvant terapi än för några decennier sedan. Att på basis av klinisk handläggning under 1970-, 1980- och 1990-talet dra slutsatser om hur mammografi i dag påverkar bröstcancerinsjuknande och överlevnad är svårt.

Som ett exempel på förhastade slutsatser anser Juhl Jørgensen och Gøtzsche att eftersom incidensen av avancerad bröstcancer inte sjunker i sju länder som har mammografiscreening, fungerar inte mammografiscreening. Den relevanta obesvarade frågan är hur det skulle ha sett ut om dessa länder inte haft mammografiscreening. Ett tids samband behöver inte betyda ett kausalt samband.

### Incidensen har ökat – och planat av

I Figur 1 noteras att sedan 1997 har antalet svenska kvinnor som årligen insjuknar i bröstcancer (incidensen) stadigt ökat. Att incidensen ökat sedan Cancerregistret startade 1958 beror med största sannolikhet på att svenska kvinnor inte längre lever som sina far- och mormödrar. Farmor blev gravid tidigt i livet och skaffade många barn, som hon ammade. Hon använde inte piller eller hormonsättningsmedel när hon gick in i klimakteriet. Postmenopausalt var farmor dessutom inte speciellt överviktig.

Den avplanande tendens vi sett under



Det är sedan länge känt att ett bröstets täthet påverkar både risken att utveckla bröstcancer och chansen att upptäcka den. Därför bör screeningen individanpassas.

Foto: Geoff Tompkinson/SPL/IBL

de senaste åren (Figur 1) är sannolikt en effekt av att användningen av hormoner efter klimakteriet minskat dramatiskt. Den sjunkande tendensen är nämligen tydligast i åldern 50–65 år.

### Dödligheten minskar sakta

Det andra budskapet från Figur 1 är att dödligheten i bröstcancer tycks minska sakta. Man kan ana sig till ett trendbrott runt 2004 och en nedgång i mortaliteten under de påföljande åren.

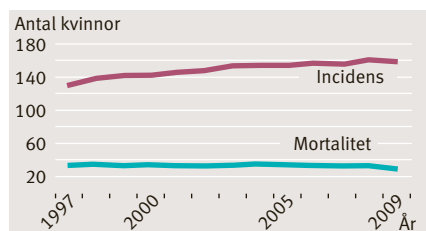
Vi kan endast spekulera om orsakerna. Men det är sannolikt att förbättrat multidisciplinärt omhändertagande och

## SAMMANFATTAT

**Dödligheten** i bröstcancer går sakta ned, sannolikt som en följd av bättre rutiner för att handlägga »knöl i bröstet«, intensifierat interdisciplinärt samarbete och ökad användning av adekvat adjuvant terapi samt mammografiscreening. Det är näst intill omöjligt att avgöra vilken intervention som är viktigast.

**Mammografiscreening** är här för att stanna. Den framtida utmaningen är att göra den mer effektiv genom att exempelvis fokusera på de kvinnor som har ökad risk för bröstcancer.

**Med information** om mammografisk täthet, genetisk variation och livsstilsfaktorer kommer den individuella risken för bröstcancer att kunna bedömas på ett adekvat sätt. Det gör det möjligt att skraddarsy ett individuellt screeningprogram för varje kvinna.



**Figur 1.** Antal i Sverige insjuknade och avlidna kvinnor i bröstcancer per 100 000 kvinnor och år [1].

bättre utnyttjande av en mer effektiv adjuvant terapiarsenal samt mammografiscreening påverkar dödligheten i bröstcancer.

Att identifiera hur dessa och andra faktorer bidrar till den förbättrade överlevnaden kräver randomiserade kliniska prövningar som jag inte tror att någon är intresserad av att genomföra, eftersom det delvis skulle betyda en återgång till tidigare handläggning.

## Screeningen kan behöva skraddarsys

Det är inte alls omöjligt att dagens förbättrade omhändertagande och effektiva mediciner gjort mammografiscreeningen i sin nuvarande form obsolet. Man kan ifrågasätta effektiviteten av att screena kvinnor med mycket hög risk för bröstcancer precis på samma sätt som kvinnor med mycket låg risk.

De senaste 40 åren har det exempelvis publicerats upprepade studier som visar att kvinnor med hög mammografisk täthet (stor del »vitt« på mammografibilden, vilket betyder mycket epitel- och bindväv) har 4–6 gånger högre risk att utveckla bröstcancer än kvinnor med låg täthet. En komplicerande omständighet är mammografins sjunkande sensitivitet i täta bröst. Det är alltså dessutom svårare att upptäcka en cancer hos en kvinna med täta bröst än hos en kvinna med låg täthet.

Trots denna kunskap indvidanpassas inte screeningen. Detta är en av de riktigt stora frågorna inom mammografiscreeningen i dag: Varför tas inte tätheten i beaktande när den påverkar såväl risken att utveckla bröstcancer som chansen att upptäcka den?

## Överdiagnostik vet vi inget om

Mammografins motståndare ägnar mycket tid åt begreppet överdiagnostik. Antagandet görs att små mammografiskt upptäckta tumörer inte kommer att progrediera till kliniskt manifesterade cancrar, alternativt att tumörer spontant går i regress.

Svagheten med resonemanget är att vi inte känner till »naturalförloppet« av bröstcancer. I motsats till prostatacancer vet vi knappt vad som händer om en bröstcancer lämnas orörd. De cirka halvdussin fall av obehandlad cancer som jag själv har erfarenhet av har varit hemska att se, men de har å andra sidan utgjort en selekterad skara.

Om det verkligen föreligger överdiagnostik vet vi alltså inte, och en rando-

miserad prövning med en obehandlad, icke-opererad, arm är knappast aktuell.

## Överbehandling är ett reellt problem

Ett betydligt mer reellt problem, vilket författarna berör, är överbehandling. Med största sannolikhet är det så att små cancrar med ett icke-aggressivt växtsätt endast behöver behandlas med kirurgi, vilket betyder att patienterna kan besparas radio- och kemoterapi samt endokrin behandling. Tidiga och sena biverkningar (sekundära cancrar, hjärt-kärlsjukdomar, kognitiv dysfunktion m m) skulle kunna reduceras, om adekvata prognostiska markörer kan identifieras. I dag saknas riktigt bra markörer, men det är högst sannolikt att behandlingen i framtiden blir tumöranpassad på ett bättre sätt.

## Juhl Jørgensen och Gøtzsche har rätt

Enligt Karsten Juhl Jørgensen och Peter C Gøtzsche är det bästa sättet att minska risken för bröstcancer att låta bli att genomgå mammografiscreening, och det råder ingen som helst tvekan om att de har rätt. Bästa sättet att minska antalet hypertoner är att låta bli att mäta blodtrycket; frågan är dock om denna strategi minskar antalet kardiovaskulära sjukdomar.

I en framtid utan mammografiscreening skulle kvinnorna själva, deras partner eller läkare upptäcka tumörerna. En palpabel knöl i bröstet skulle vara enda sättet att bli mammografierad. Det är fullt möjligt att en sådan strategi inte skulle påverka bröstcancerdödligheten, men det är knappast en framtid som skulle accepteras av alla.

## Utmaning förbättra riskstratifiering

Min övertygelse är att mammografiscreening är här för att stanna och att utmaningen är att förbättra riskstratifieringen, dvs fokusera på de kvinnor som har ökad risk att utveckla bröstcancer.

I dag används endast ålder (kvinnor mellan 40 och 74 år kallas till screening) som selektionskriterium. Med information om mammografisk täthet, genetisk variation och livsstilsfaktorer (tex BMI, hormonanvändning, antal barn och ålder vid första barnets födelse) kommer bättre prediktionsmodeller att genereras, vilket gör att den individuella risken kan bedömas på ett adekvat sätt. Det gör det möjligt att skraddarsys ett individuellt screeningprogram för varje kvinna.

I sammanhanget kan man fråga sig om en mammografiundersökning varannat år räcker som rekommendation till en kvinna med mycket hög risk för bröstcancer, särskilt om hon har mycket täta bröst. Möjligen ska en kvinna med denna bakgrund erbjudas ett tillägg med ultraljudsundersökning eller annan alternativ undersökningsmetod som standard.

I framtiden kommer även sk kemoprofylax att kunna bli aktuell. Ett flertal studier visar att den terapi som administreras till bröstcancerpatienter, tex tamoxifen och aromatasinhibitorer, halverar risken för bröstcancer. Utmaningen är de icke-acceptabla biverkningarna och att vi fortfarande inte på ett adekvat sätt kan identifiera högriskpopulationen.

## Screeningenheternas mandat vidgas

Vad gäller mammografins vara eller inte vara kliver kombattanterna förslagsvis upp ur sina skyttegravar och inser att frågan inte handlar om huruvida vi i framtiden ska mammografera eller ej. Frågan är hur vi ska effektivisera mammografiscreeningen för att maximera dess effekt.

Man kan tänka sig ett scenario där enheterna för mammografiscreening ansvarar inte endast för att diagnostisera bröstcancer utan även för att bedöma den individuella risken för bröstcancer. På basis av denna riskbedömning skraddarsys ett screening-/interventionsprogram.

Med andra ord, screeningens mandat vidgas och inkluderar i framtiden inte bara sekundär utan även primär prevention.

Jag leder själv den sk Karmastudien, <<http://www.karmastudien.se>>, där målet är att minska insjuknandet och därmed också dödligheten i bröstcancer.

I Sverige avlider var sjätte timma, året runt, en kvinna i bröstcancer. Under de sex timmarna diagnostiseras ytterligare fem kvinnor med bröstcancer. Det är inte acceptabelt. Figur 1 vittnar om att insjuknandet och dödligheten inte dramatiskt förbättrats de senaste åren. Individualiserad screening, förebyggande strategier och förbättrad behandling kan förändra detta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabasen. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>