
Ulike motiver for kritikk av masseundersøkelsene mot bryst- og livmorhalskreft

KRONIKK

STEINAR ØSTERBØ THORESEN

Email: sth@kreftregisteret.no

Kreftregisteret

Institutt for epidemiologisk kreftforskning

Montebello

0310 Oslo

Det har i de nordiske land pågått en debatt om effekten av de pågående masseundersøkelsesprogrammene mot kreft. Tidsskriftet har også trykt innlegg i debatten, med omtale av både livmorhals- og mammografiprogrammet. Denne artikkelen tar opp en del av kritikken som er reist blant epidemiologer og statistikere. Etter mitt skjønn er kritikken reist på et faglig sviktende grunnlag med selektiv sitering av sentrale arbeider og manglende kunnskap om biologiske forhold ved sykdommene. Få metoder er innført i norsk helsevesen med så god vitenskapelig dokumentasjon som masseundersøkelsene mot bryst- og livmorhalskreft.

De siste årene har det vært rettet kritikk mot de pågående masseundersøkelsesprogrammene mot kreft. Kritikken har spesielt kommet fra de danske, svenske og norske epidemiologiske fagmiljøene. Dette har ført til en intens debatt om masseundersøkelsenes plass innen kreftomsorgen. Debatten har vært mest pågående i Sverige, men også Tidsskriftet har brakt debattinnlegg. I Norge har vi to organiserte masseundersøkelsesprogrammer som er eller snart blir landsdekkende. Både mammografi- og livmorhalsprogrammet kan vise til gode resultater foreløpig. Effekten på mortaliteten vil ligge mange år frem i tid.

Kritikken er kommet fra ulike miljøer med liten eller ingen erfaring i kreftepidemiologi og åpenbar mangelfull biologisk kunnskap om kreftsykdommer generelt. Innleggene preges også av selektiv sitering av

litteratur. En debatt på gale premisser kan gjøre stor skade og feilinformere både kolleger og befolkning. Som leder av masseundersøkelsesprogrammene mot bryst- og livmorhalskreft i Norge er det på sin plass å knytte en del kommentarer til den debatten som har pågått i de nordiske land.

Det er, etter min mening, lite som er innført i norsk medisin med så sikker dokumentasjon som masseundersøkelsene mot bryst- og livmorhalskreft. Hadde terapistudier innen kreft vært gjenstand for like god dokumentasjon/ettergranskning med henblikk på mortalitet, ville norske kreftpasienter i dag ikke hatt mange terapivalg utenom kirurgi. Vi er nødt til å erkjenne at dagens terapi innen kreft har sine begrensninger, og at tidligdiagnose er alfa og omega for å overleve sykdommen. Med dette perspektiv er gjennomføring av veldokumenterte masseundersøkelser på enkelte kreftformer et riktig helsetiltak.

I Norge ble det i 1995 innført et nasjonalt program mot livmorhalskreft ved registreringer av prøver og oppfordringer til kvinner i alderen 25 – 69 år å ta regelmessige celleprøver fra livmorhalsen. Gode resultater fra de første årene av programmet er under publisering.

I løpet av 2003 vil alle fylker tilby kvinner mellom 50 og 69 år røntgenundersøkelse av brystene (mammografi) hvert annet år. Resultater fra prøveprosjektet i perioden 1996 – 98 i fire av landets fylker viser resultater som er blant de beste i verden (1).

Begge programmene er nylig kritisert (2 – 5). Det er selvsagt viktig at slike store nasjonale helsetiltak diskuteres med henblikk på både effekter og kostnader. Etter min oppfatning er store deler av kritikken uberettiget. Den bærer preg av lettvtint omgang med data og til dels mangelfull fremstilling av den debatt som virkelig har pågått. Argumenter mot masseundersøkelsene kommer fra teoretiske statistiske miljøer uten erfaringer verken fra masseundersøkelser mot kreft eller fra kreftepidemiologisk forskning. Min vurdering er at man i flere av miljøene mangler basale kunnskaper om de ulike kreftsykdommene. Påstandene er tatt opp igjen med jevne mellomrom, blant annet av flere fylkesleger gjennom mediene og av forskere i *Dagens Medisin* (3). Dette innlegg er ment som en kommentar til noen av de kritiske innleggene som er fremkommet (2, 4, 5), spesielt med søkelys på den, etter mitt skjønn, manglende objektivitet som deler av kritikken preges av.

Mammografi og brystkreft

Først vil jeg repetere noe basiskunnskap som synes å bli borte i debatten om statistiske vurderinger av både randomisering og mortalitetseffekter. Brystkreft rammer om lag 2 500 kvinner årlig i Norge, og 800 dør hvert år av sykdommen (6). Mortaliteten i Norge har nærmest vært uendret i de seneste årene. Bedringen i overlevelse er marginal og skyldes i hovedsak stadiemigrasjon (7). Dette til tross for at det de siste 25 år er satset milliardbeløp på ulike typer cellegift, strålebehandling og hormonterapi. Videre er det et faktum at tidlig

diagnose gir bedret overlevelse og at stadium på diagnosetidspunktet er den faktor som er mest avgjørende for om kvinnen overlever sykdommen eller ikke, *i mindre grad behandling utover kirurgi.*

Prøveprosjektet med mammografi i fire fylker i Norge er avsluttet, og de oppsummerte tallene fra første runde viser at 80 % av de om lag 160 000 inviterte kvinner benyttet seg av tilbudet. Det ble funnet brystkreft hos 854 kvinner, hvilket gir en deteksjonrate på 6,8 per 1 000 undersøkte kvinner. Blant prognostiske variabler viste resultatene at median tumordiameter var 13 mm og at om lag 21 % av kvinnene hadde spredning til lymfeknuter i armhulen (1). Disse kliniske data er helt avgjørende for leveutsiktene til den enkelte kvinne og står i skarp kontrast til den kliniske hverdag før mammografiprogrammet ble innført. Da var median tumordiameter om lag 20 mm, og nær 40 % av kvinnene hadde spredning til armhulens lymfeknuter. Kvinner med brystkreft diagnostisert i mammografiprogrammet har forskjøvet diagnosetidspunktet dramatisk, og dette vil sannsynligvis endre leveutsiktene betydelig, i positiv retning.

Det er med denne basiskunnskap masseundersøkelse med mammografi bør diskuteres: Tidlig diagnose redder liv, og ved hjelp av mammografi oppdages svulster på et stadium hvor de fleste ikke er palpable, selv for erfarne kirurger eller kvinnene selv. Man synes å glemme at det er lite som er innført i dagens moderne medisin med så god dokumentasjon som masseundersøkelser med mammografi. Det foreligger blant annet svenske studier utført etter «epidemiologisk gullstandard». Etter nær 20 års oppfølging er det vist en klar mortalitetsreduksjon av brystkreft. Datagrunnlaget har vært gjennomgått mange ganger av uavhengig statistisk og epidemiologisk ekspertise fra blant annet England og USA. Deres entydige konklusjon er at det foreligger en klar mortalitetsreduksjon (8). Til tross for dette har enkelte epidemiologer og statistikere i Norden hevdet at resultatene ikke er riktige og at programmene bør stoppes. Et fellestrekk for kritikerne er at de ikke har hatt tilgang til data, men bruker andre former for tilnærming (offentlig statistikk, metaanalyse etc.).

Først ute var Sjönell & Ståhle, som hevdet at brystkreftmortaliteten i Sverige ikke hadde gått ned til tross for mange år med masseundersøkelse med mammografi i hele landet (4). Deres artikkel vakte stor oppsikt også internasjonalt. Sjönell & Ståhles påstander er grundig tilbakevist av bl.a. Sosialstyrelsen og andre (9). Disse to tok også for seg dødsårsaksstatistikken i Sverige, og påstanden var at denne ikke har endret seg etter at masseundersøkelser med mammografi ble innført. Det forfatterne imidlertid «glemte», var at over halvparten av kvinnene som var med i deres dødelighetsstatistikk, hadde fått sin diagnose før masseundersøkelsen var innført i Sverige. Dette er etter min oppfatning en grov feilvurdering, som ikke minst Läkartidningens fagvurderere burde ha oppdaget. Videre ekskluderte Sjönell & Ståhle flere fylker hvor masseundersøkelsen hadde startet tidlig og gode resultater var oppnådd. Dette er de blitt gjort oppmerksomme på flere ganger. Til tross for det holder de fortsatt foredrag med de samme påstandene. Zahl bruker blant annet Sjönell & Ståhles sviktende argumentasjoner i sin artikkel i Tidsskriftet (2) hvor publikasjoner som motbeviser deres feilaktige påstander overhodet ikke omtales.

Sjönell & Ståhles feilaktige påstander blir også brukt av andre norske forskere, blant annet av Bjørndal & Kopjar (3). Man kan bare håpe at norske kritikere i fremtiden vil lese den hele og fulle litteratur om emnet og ikke bare bruke referanser som passer egne synspunkter.

Det andre debattinnlegg mot effekter av masseundersøkelser med mammografi ble publisert av danskene Gøtzsche & Olsen som en slags metaanalyse i *Lancet* (5). Danskernes kritikk mot spesielt de svenske studiene går på at randomiseringen ikke er gjort etter strenge vitenskapelige kriterier og at dette kan ha påvirket sluttresultatet med henblikk på endret mortalitet. Deres påstand er at små endringer i alderssammensetning (fem måneder) kan ha påvirket sluttresultatet. Det er interessant å merke seg at artikkelen i *Lancet* tilsynelatende går ut fra det anerkjente Cochrane-instituttet i København, og ordet Cochrane er brukt flere ganger i artikkelen. Det er derfor intet mindre enn oppsiktsvekkende at lederen av Cochrane-instituttets styringsgruppe skriver at Gøtzsche & Olsens arbeid ikke har Cochrane-protokoll, ikke er diskutert i Cochrane Breast Cancer Group og ikke har Cochrane-status (10). Det er selvfølgelig mer faglig interessant at forfatterne tror at den smule forskjell i alder (fem måneder) ved randomisering skal kunne ha påvirket sluttresultatet (senket mortalitet).

Gøtzsche & Olsens artikkel i *Lancet* var ledsaget av en redaksjonell kommentar der forfatteren stilte seg tvilende til hovedbudskapet i artikkelen (11). Jeg har aldri sett denne redaksjonelle kommentaren bli sitert av norske epidemiologer eller i norske medier. Videre var neste nummer av *Lancet* oversvømmet av leserinnlegg fra mammografieksperter fra hele verden som brukte sterke ord om danskernes innlegg. Duffy & Tabar bruker ord som: «The paper is not worth a moments consideration» (12). Nyström skriver at «This statement is astonishing» (13). Law og medarbeidere er like klare og påpeker at de svenske data er gjennomgått av mange internasjonale komiteer og at holdbarheten i dataene er så sikre som man med rimelighet kan forvente innen medisinsk vitenskap (14).

Det er også interessant å merke seg en lederartikkel i *Journal of Medical Screening*, som angriper *Lancet* for å kaste seg på populistbølgen og ikke lenger ha et strengt vitenskapelig forhold til hva som publiseres (15).

Jeg vil også henlede oppmerksomheten mot siste utgave av det ledende epidemiologiske tidsskrift *International Journal of Epidemiology* (16), der det finnes en spalte som heter Spotlight. Her harseleres det over Gøtzsche & Olsens ensidige synspunkter på randomisering og det hevdes at man har glemt andre viktige forhold som er avgjørende for det oppnådde resultat (reduert dødelighet av brystkreft).

Zahl skriver blant annet at masseundersøkelser med mammografi ikke stiller diagnosen på et premalignt stadium, og at dette fører til et mindre potensial for å forebygge spredning (2). Dette er galt. Masseundersøkelser med mammografi med høy kvalitet fanger opp en rekke forstadier til brystkreft. I det norske programmet ligger andelen på om lag 20 % av de oppdagede lesjonene (1).

I det norske mammografiprogrammet har man oppdaget langt flere små primærsvulster enn i de svenske studier, og andelen med lymfeknutespredning er lavere. Zahl mener dette skyldes større og flere omfattende kirurgiske

inngrep i dag enn i Sverige i 1980-årene! Saken er at kirurgien tvert imot er blitt mindre omfattende i perioden. Jeg mener bestemt at hovedårsaken til de gode norske resultatene blant annet er bedret teknisk kvalitet, tobildemammografi, uavhengig dobbelt tyding og god organisering av prosjektet. Dette er arbeidsmetoder som ikke ble brukt i de svenske programmene.

Zahl skriver avslutningsvis: «De kliniske undersøkelser som organisert masseundersøkelser med mammografi bygger på, er ikke entydige.» Masseundersøkelsen med mammografi er ikke kliniske undersøkelser. Det dreier seg om silingsundersøkelser av friske personer for å avdekke preklinisk sykdom.

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Det har ikke vært tilsvarende kritikk mot masseundersøkelse mot livmorhalskreft som det har vært mot brystkreftprogrammet. Det kan skyldes at organisert prøvetaking fra livmorhalsen har pågått i flere tiår i noen land, og at en mortalitetsnedgang på 60 – 80 % er påvist flere steder (17). Denne markerte nedgang er kun fremkommet i land med organisert masseundersøkelse mot livmorhalskreft.

Det som har skjedd de siste 30 år i forhold til masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge, er et godt eksempel på hvor galt det kan gå når man lar opportunistisk prøvetaking fra livmorhalsen være enerådende i et land. I Norge er det i dag nær tre ganger så høy insidens og mortalitet som Finland, hvor organisert prøvetaking startet rundt 1970. I slutten av 1960-årene var insidensen den samme i de to landene. I Finland startet man med landsdekkende invitasjoner, mens man i Norge ikke gjorde noe. Over halvparten av norske kvinner som i 1998 fikk diagnosen livmorhalskreft, hadde ikke tatt cytologisk prøve de siste sju årene. Leveutsiktene for kvinner med livmorhalskreft i Norge er tilsynelatende sterkt avhengig av alderen, siden eldre kvinner har en dårlig prognose sammenliknet med yngre (18). Dette skyldes ikke forskjell i alder, men ulik stadiefordeling på diagnosetidspunktet. Eldre kvinner kommer for sent til lege fordi de ikke har tatt en cytologisk prøve tidligere. Dette er et resultat av opportunistisk prøvetaking.

En evaluering av data fra de første fire år (1995 – 98) med registrering av alle cytologiske prøver fra livmorhalsen vil snart bli offentliggjort i en egen rapport. Rapporten vil tale for seg, men det kan nevnes at dekningsgraden for kvinner over 50 år har økt betydelig. Videre er sannsynligheten for å finne livmorhalskreft i den cytologiske prøven fem ganger høyere hos kvinner som ikke har tatt prøve tidligere og kommer til prøvetaking etter invitasjon, sammenliknet med kvinner som blir undersøkt regelmessig. Som nevnt ovenfor er det fortsatt mye ugjort før man får avsluttet den opportunistiske prøvetakingen – over halvparten av kvinner med påvist livmorhalskreft i 1998 hadde ikke tatt cytologisk prøve i perioden 1992 – 98.

Konklusjon

Etter min faste overbevisning er det få tiltak som er innført i moderne medisin med så god dokumentasjon som masseundersøkelsene mot bryst- og livmorhalskreft. For livmorhalskreft er effekten dramatisk – med en mortalitetsnedgang i størrelsesorden 60 – 80 % i land/områder der programmer er gjennomført. Epidemiologiske studier med tilnærmet gullstandard har vist at det er mulig å senke dødeligheten av brystkreft med 30 %. Erfaringer fra de norske programmene både for bryst- og livmorhalskreft viser at vi kan oppnå slike resultater også i Norge. Ikke minst innen mammografiprogrammet, der de foreløpige resultatene i Norge er langt bedre enn tilsvarende svenske, kan vi få en klar reduksjon av dødeligheten av brystkreft om noen år.

Masseundersøkelser er selvfølgelig ikke den eneste og endelige metoden som kan redusere dødeligheten av kreft. Det er problemer knyttet til falskt negative og falskt positive tester, intervallkreft etc. Men alle gode data er rimelig entydige på at per i dag er masseundersøkelser mot bryst- og livmorhalskreft det overlegent beste hjelpemiddel for å redusere dødeligheten av disse to sykdommene. Statistiske metoder alene kan ikke bevise kausal sammenheng (19). Ensidig oppmerksomhet omkring bedre statistiske metoder vil ikke løse problemet med vurdering av hva som skal til for at medisinske tiltak skal iverksettes.

Kritikken mot masseundersøkelser med mammografi de to siste årene viser at det ikke er nok med statistisk kompetanse for å gjøre epidemiologiske vurderinger. Statistikere har spesielt ansvar for og er spesielt interessert i studiedesign og forskningsmetode. Samme krav må stilles til evner til kritisk å kunne gjennomgå andres arbeider. Ikke minst gjelder dette gjennomgang av all litteratur på området, man må unngå å drive med selektiv sitering. Klare effekter av godt organiserte masseundersøkelsesprogrammer kan ikke bortforklares med teoretiseringer innen biostatistikk. På lang sikt vil dette underminere epidemiologien som fag og føre til at man mister troverdighet. Kanskje man burde friske opp og fornye sine biologiske kunnskaper isteden?

LITTERATUR

1. Kåresen R, Bø JK, Haustveit S, Hervik A, Thoresen SØ. Samfunnsøkonomisk lønnsomhet av mammografiscreening i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3553 – 9.
2. Zahl PH. Er nytten av organiserte masseundersøkelser for livmorhalskreft og brystkreft i Norge vitenskapelig bevist? Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2002 – 5.
3. Kopjar B, Bjørndal A. Mammografi debatteres igjen. Dagens Medisin 2.3.2000.

4. Sjönell G, Ståhle L. Hälsokontroll med mammografi minskar inte dødligheten i brystcancer. *Läkartidningen* 1999; 96: 904 – 13.
5. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129 – 34.
6. Kreft i Norge 1997. Oslo: Kreftregisteret, Institutt for epidemiologisk kreftforskning, 2000.
7. Wang H, Thoresen S, Tretli T. Breast Cancer in Norway 1970 – 1993. A population based study on incidence, mortality and survival. *Br J Cancer* 1998; 77: 1519 – 24.
8. Nyström L, Rutquist LE, Wall S, Lindgren A, Lindquist M, Ryden S et al. Breast cancer screening with mammography; overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973 – 8.
9. Rosen M, Lundin A, Nyström L, Rutquist LE, Stenbeck M, Talback M. Incidens och dødlighet i brystcancer under 25 år. Internasjonelle og regionale jamførelser. *Läkartidningen* 2000; 97: 27 – 31.
10. Dean P. The Swedish mammography screening trials; check up your sources. *Läkartidningen* 2000; 97: 3105.
11. de Kønig HJ. Assessment of nationwide cancer screening programmes. *Lancet* 2000; 355: 1477 – 88.
12. Duffy SW, Tabar L. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000; 355: 747 – 8.
13. Nyström L. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000; 355: 748 – 9.
14. Law M, Hackshaw A, Wald N. Screening mammography reevaluated. *Lancet* 2000; 355: 749 – 50.
15. Wald N. Populist instead of professional. *Journal of Medical Screening* 2000; 7: 1.
16. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Spotlight. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 607.
17. Sigurdson K. The Icelandic and Nordic cervical programs: trends in incidence and mortality rates through 1995. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 478 – 85.
18. Bjørge T, Thoresen S, Skare G. Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway, 1956 – 1990. *Eur J Cancer* 1993; 16: 2291 – 7.
19. Greenland S. Meta-analysis. I: Rothman K, Greenland S, red. *Modern Epidemiology*. 2. utg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

