



Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforingen.no

Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Overdiagnostikk og mammografiscreening

Vi viser til artikkelen til Per-Henrik Zahl & Jan Mæhlen i Tidsskriftet nr. 17/2004 om påstått overdiagnostikk ved mammografiscreening (1). Artikkelen må ses i sammenheng med de samme forfatteres artikkel i *BMJ* (2). Vi vil gjøre Tidsskriftets lesere oppmerksomme på at Kreftregisterets forskere har påpekt klare feil i bruk av tall i et leserbrev i *BMJ* (3), og at det er delvis de samme feil som gjentar seg i aktuelle artikkel i Tidsskriftet (1). Vi håper derfor at våre kolleger leser Kreftregisterets og andre internasjonale forskeres svar i *BMJ* (3).

Det er verdt å merke seg at forfatterne også denne gang har valgt aktivt å gå ut i mediene i forkant av publiseringen. Dagsavisen hadde torsdag 9. september 2004 en helside om overdiagnostikk. I ingressen siteres Mæhlen: «– Brystkreft kan gå over av seg selv» (4). Dette er en uhyrlig og udokumentert påstand som har opprørt mange kvinner og mange i fagmiljøet.

Vi vil også påpeke at Kreftregisteret for over ett år siden sendte inn og fikk akseptert for publisering i Tidsskriftet et manuskript om resultater fra mammografiprogrammet i Norge. Vi kan dokumentere at Zahl fikk adgang til dette manuskriptet etter at det var akseptert i Tidsskriftet. Kreftregisteret valgte å trekke manuskriptet og har påpekt de faktiske forhold overfor Tidsskriftets redaktør.

**Frøydis Langmark
Steinar Thoresen**
Kreftregisteret

Litteratur

- Zahl P-H, Mæhlen J. Overdiagnostikk ved mammografiscreening. Tidsskr Nor Lægefören 2004; 17: 2238–9.
- Zahl P-H, Strand BH, Mæhlen J. Breast cancer incidence in Norway and Sweden during introduction of nation-wide screening; prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921–4.
- Møller B, Weedon-Fekjær H, Hofvind S. Unjustified conclusion on overdiagnosis. *BMJ* (USA) 2004; 4: 304. bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/328/7445/921 (17.9. 2004)
- Johnsen N, Nordland E. – Brystkreft kan gå over. Dagsavisen 9.9.2004.

P.-H. Zahl & J. Mæhlen svarer:

Vi har allerede svart på de kritiske innvendningene fra forskere ved Kreftregisteret og andre (1) om vår artikkel i *BMJ* (2).

Sperrefristen ble ikke brutt i medieomtalen av artikkelen i *BMJ* og artikkelen

i Tidsskriftet. Vi er derfor usikre på hva Frøydis Langmark & Steinar Thoresen mener med «å gå ut i mediene i forkant».

Hypotesen om at invasiv brystkreft ofte går spontant tilbake, er radikal og provoserende. Thoresen og flere andre fra Kreftregisteret var til stede da vi fremla denne hypotesen og dens vitenskapelige grunnlag på et møte på Ullevål universitetssykehus i april i år. Vi viste hvordan hypotesen kan testes ved å sammenlikne akkumulert seks års brystkreftinsidens for en testgruppe som er invitert til screening tre ganger, og en kontrollgruppe som er invitert en gang på slutten av seksårsperioden. Hvis brystkreft aldri tilbakedannes, burde det være omtrent like mange kreftdiagnoser i de to gruppene. Vi fant 30 % flere kreftsvulster i testgruppen. Dette funnet indikerer at mange små svulster ofte tilbakedannes spontant. Et artikkelutkast om hypotesen ble sendt til Langmark, men vi mottok aldri noen respons fra henne. Manuset er senere innsendt for publisering.

Vi har ikke lest manuskriptet som Kreftregisteret sendte inn for publisering i Tidsskriftet, men som de valgte å trekke tilbake.

Per-Henrik Zahl

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Jan Mæhlen

Ullevål universitetssykehus

Litteratur

- Mæhlen J, Zahl P-H, Strand BH. Authors' respons. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/328/7445/921#55747> (28.9.2004).
- Zahl P-H, Strand BH, Mæhlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nation-wide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921–4.

Overdiagnosticering eller forkert oppgørelsesmetode?

I en artikkel af Per-Henrik Zahl & Jan Mæhlen i Tidsskriftet nr. 17/2004 er konklusjonen at to tredeler af kræfttilfældene fundet ved mammografiscreening er overdiagnoser. Vi stiller os meget tvivlende overfor denne konklusjon.

Zahl & Mæhlen sammenligner brystkreftinsidensen før starten af mammografiscreening i de fire fylker, hvor mammografiscreening blev indført først, med brystkreftinsidensen i 2. og 3. invitationsrunde i de fire fylker. Hele stigningen i incidens tilskriver de herefter overdiagnosticering. Men mon ikke brystkreftinsidensen i resten

af Norge også er steget fra perioden 1991–95 til 2000–01?

Sådan forholder det sig i hvert tilfælde i Danmark (1). Vi har sammenlignet brystkreftincidensen for screeningsområderne med de områder, hvor screening endnu ikke er indført (1). Vi fandt at stigningen i incidens i screeningsområderne fulgte samme mønster, som stigningen i de områder, hvor screening endnu ikke var indført. I 2. og 3. invitationsrunde, samt senere invitationsrunder, må der forventes en lidt øget incidens, da der hele tiden screenes nye kvinder, som får deres brystkræft opdaget tidligere. Dermed øges incidensen i de pågældende år.

**Sisse Helle Njør
Anne Helene Olsen
Elsebeth Lynge**

Institut for folkesundhedsvidenskab
Københavns Universitet

Litteratur

- Olsen AH, Jensen A, Njør SH et al. Breast cancer incidence after the start of mammography screening in Denmark. *Br J Cancer* 2003; 88: 362–5.

P.-H. Zahl & J. Mæhlen svarer:

Sisse Helle Njør og medarbeidere skriver at «mon ikke brystkreftincidensen i resten af Norge også er steget fra perioden 1991–95 til 2000–01?». I Norge var det ingen signifikant økning i brystkreftforekomsten før mammografiscreeningen startet (1). Synkront med innføringen av organisert mammografiscreening har den fylkesvise bryskreftinsidensen økt med ca. 50 % i aldersgruppen 50–69 år, men ikke i andre aldersgrupper. I noen fylker kan man i tillegg se økninger i brystkreftinsidensen på grunn av lokale screeninginitiativer. For eksempel økte insidensen i Troms og Finnmark markert i 1996–97 på grunn av et lokalt screeninginitiativ i Tromsø (2). Vi tror at liknende effekter av uorganisert mammografiscreening forklarer insidensøkningen i danske fylker der man ikke har innført organisert mammografiscreening. Vi mener derfor at overdiagnosticeringen er omtrent på samme nivå i Danmark og Norge (3).

Per-Henrik Zahl

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Jan Mæhlen

Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Zahl P-H, Strand BH, Mæhlen J. Breast cancer incidence in Norway and Sweden during introduction of nation-wide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921–4.
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway. www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2001/cin_2001.pdf (28.9.2004).
3. Zahl P-H. Overdiagnosis of breast cancer in Denmark. *Br J Cancer* 2004; 90: 1686.

Har østrogenbehandling betydning for insidens av brystkreft?

Per-Henrik Zahl og medarbeidere hevder i *BMJ* i april 2004 (1) og i Tidsskriftet nr. 17/2004 (2) at sammenfallet mellom innføring av mammografiscreening og økningen i brystkreftinsidens gjør det usannsynlig at andre faktorer, for eksempel østrogenbehandling, kan ha hatt vesentlig betydning for insidensøkningen. Zahl og medarbeidere har gjort en økologisk analyse basert på statistiske data fra norske fylker, men de mangler individdata som kunne muliggjøre justering for konfunderende faktorer, for eksempel hormonbehandling i overgangsalderen.

Kvinner og kreft-studien er en norsk prospektiv populasjonsstudie av ulike faktorer betydning for kreftutvikling hos kvinner (3). Vi har gjennomført en analyse av den relative betydning av østrogenbehandling og screening basert på individdata om bruk av østrogen og deltakelse i screeningundersøkelsen. For postmenopausale kvinner i alderen 45–64 år som aldri hadde brukt østrogen, men som deltok i screening, økte risikoen for å få en brystkreftdiagnose med 20 % (relativ risiko 1,2; 95 % KI 0,9–1,7) i forhold til kvinner som ikke deltok i screening. Brukere av østrogen som ikke deltok i screening, fikk fordoblet risikoen (relativ risiko 2,2; 95 % KI 1,5–3,1), mens brukere som i tillegg lot seg screene, hadde en relativ risiko på 2,4 (95 % KI 1,8–2,3). Dette tyder på at i studieperioden 1996–2000 hadde østrogenbruk hos postmenopausale kvinner i alderen 45–64 år større betydning for den observerte økning i insidens av brystkreft enn mammografiscreening.

Etter de lite oppmuntrende resultater av østrogenbehandling fra store, internasjonale studier de siste år faller nå salget av slike midler dramatisk i Norge (4). Dette gjør at mammografiscreening, som nå er et landsdekkende tilbud med en fremmeteprosent på rundt 75 %, vil kunne få større betydning.

Bruk av økologiske analyser av registerdata er begrenset til hypotesegenerering. I dette tilfellet har vi ikke kunnet bekrefte påstanden om at den observerte insidensøkning for brystkreft i Norge primært skyldes mammografiscreening.

Kjersti Bakken

Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø

Litteratur

1. Zahl P-H, Strand BH, Mæhlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nation-wide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921–4.
2. Zahl P-H, Mæhlen J. Overdiagnostisering ved mammografiscreening. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 238–9.
3. Bakken K, Alsaker E, Eggen A et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *Int J Cancer* 2004; 112: 130–4.
4. Rønning M, red. Legemiddelforbruket i Norge 1999–2003. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2004.

P.-H. Zahl & J. Mæhlen svarer:

Kjersti Bakken mener at våre to artikler i henholdsvis *BMJ* og Tidsskriftet egentlig er basert på en økologisk studie. Fordi studiepopulasjonen av inviterte kvinner (hele aldersgruppen 50–69 år i prøvetylkene) var identifiserbar på individnivå fra da kvinnene gikk inn i studien, da de ble invitert til screening og da de eventuelt forlot i studiepopulasjonen underveis, mener vi at det var korrekt av *BMJ*-redaksjonen å klassifisere dette som en prospektiv befolkningsstudie.

Bakken mener at østrogenbruk kan forklare mye av den store insidensøkningen i brystkreft som nå skjer *fylkesvis* i Norge. Insidensen av brystkreft i det norske mammografiprogrammet er omtrent som i Canada, Finland og Sverige for 15–20 år siden. Da var det veldig få kvinner som brukte østrogen for postmenopausale plager (1). Dette svekker grunnlaget for Bakkens innvendinger.

Per-Henrik Zahl

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Jan Mæhlen

Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112: 130–4.

INTERHEART – en tvilsom studie

Resultatene av INTERHEART-studien er nylig publisert (1). Den omfatter 15 152 pasienter med førstegangs hjerteinfarkt og 14 820 kontrollpersoner rekruttert fra 52 land. Forfatterne hevder at ni faktorer svarer for hele 90,4 % av risikoen for førstegangs akutt hjerteinfarkt, med følgende odds: apoβ/apoA-1 3,25, røyking 2,87, psykososiale forhold 2,67, diabetes 2,37, høyt blodtrykk 1,91, underlivsfedme 1,62, alkohol 0,91, fysisk aktivitet 0,86, inntak av frukt/grønnsaker 0,70.

Konklusjonen at unormalt innhold av apoβ/apoA-1 er en viktig risikofaktor for hjerteinfarkt hos begge kjønn og på alle alderstrinn, er ikke i samsvar med tidligere funn, i alle fall ikke når det gjelder LDL- og totalkolesterolnivå eller de data som studien inneholder (2). Når man plottet inn

odds for høyt apoβ/apoA-1-forhold i de ti regionene mot medianalderen innenfor den enkelte region (den eneste lipidvariabel som oppgis), ser man at en forlengelse av kurven antyder at dette forholdet ikke er en risikofaktor etter 65–70 års alder (korrelasjonskoeffisient – 0,71.) Dette er et vesentlig avvik fra kolesterolhypotesen, idet mer enn 90 % av nordmenn som dør av koronar hjertesykdom er eldre enn 64 år, og for disse skal altså ikke apoβ/apoA-1-forholdet, LDL- eller totalkolesterolnivået ha vært risikofaktorer (3).

I studien har man ikke funnet det vesentlig å vektlegge måleresultatene av LDL-, HDL- eller triglyseridnivået. Dette er oppsiktsvekkende og i strid med kolesterolhypotesen. Derimot vektlegges som nevnt forholdstallet apoβ/apoA-1 sterkt. Dette forholdstallet er ikke en annen måte å uttrykke LDL/HDL-forholdet på. For det første finnes apoβ i mange former. Sannsynligvis har de bare målt apoβ-100-nivået. Apoβ-34 hefter til VLDL produsert i tarmen, apoβ-100 til VLDL produsert i leveren. Når apoβ-100 reduseres, blir resultatet LDL, hver med en apoβ-100 heftet til. Apoβ-100-nivået viser derfor ikke nødvendigvis hva LDL-nivået blir. Og hvis apoβ-100/apoA-1 er unormalt, så kan det bety at man har et høyt VLDLβ-100-nivå og et lavt HDL-nivå, dvs. dyslipidemi av metabolsk syndrom.

Man har i studien kun kartlagt inntaket av frukt og grønnsaker, ikke inntaket av mettet eller flerumettet fett. Årsaken er kanskje at man uten å kartlegge disse hadde tro på at man ville finne frem til hvilke risikofaktorer som dekker mer enn 90 % av de akutte hjerteinfarktene? Hvis da ikke studiens forfattere har samme oppfatning som påvist i mer enn 30 tidligere pasientkontroll- og kohortstudier (2): Man finner ingen ulikhet mellom pasientene og kontrollpersonene hva angår fettinntak.

Paal Røiri

Oslo

Litteratur

1. Yusuf S; Hawken S, Ounpuu A et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
2. Ravnskov U. A hypothesis out-of-date: the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1057–63.
3. Statistisk sentralbyrå. Dødsårsaker. <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/tab-2004-02-27-02.html> (4.10.2004).

Kronisk hepatitt C?

I Norge er kanskje så mange som 20 000–30 000 personer smittet med hepatitt C-virus (HCV) (1). Dette er mennesker som en eller annen gang i livet har injisert narkotika eller som har fått blodtransfusjon før 1990.

Personer som har injisert narkotika, er i mange år kun blitt testet for antistoffer