

Något om "cancer-detection", dess målsättning och möjligheter.¹⁾

Av professor Nils Ringertz, Stockholm

Begreppet "cancer detection" är ej helt skarpt avgränsat. I egentligaste mening avses därmed en undersökning av stora grupper symtomlösa människor, som utgör en population eller bestämd åldersklass av en population utan ytterligare urval och med avsikt att med en given undersökningsmetod få fram diagnos på cancer eller förstadium till cancer. I vidsträcktare mening kan till cancer detection räknas att utföra motsvarande undersökningar på alla personer, som söker i viss form av öppen vård. I utkanten av begreppet finner man sådant förfarande — särskilt vanligt i öststaterna — att patienter i en ej riktad hälsokontroll, t. ex. industriell, vid cancermisstanke som yppas utan speciellt ingående metodik, sändas till centraler för cancerdiagnostik.

En cancerdetection utförd på hela populationer och riktad på tidigupptäckt av en eller flera cancerformer är en jättelik affär ekonomiskt och med avseende på medicinsk arbetskraft, i synnerhet som det är klart att sådan undersökning måste upprepas kontinuerligt på samma människor med ej alltför långa intervall, om det skall finnas utsikt att med denna metod få en verklig förbättring av cancermortaliteten. I fråga om många cancerformer är det a priori otroligt att detta skulle kunna lyckas, i fråga om några är det möjligt, kanske till och med troligt.

I denna viktiga fråga måste vi skaffa oss kunskap. Allmänheten och i många fall myndigheterna äro för närvarande mycket positivt inställda till cancer detectionprojekt. Det är emellertid klart, att det som bör göras inom den närmaste framtiden är — ej att igångsätta jätteprojekt, som för övrigt ej är genomförbara med nuvarande tillgång till medicinsk arbetskraft — utan att utföra pilotundersökningar av måttlig omfatt-

ning för att få vetenskapligt belägg för vad som kan vinnas.

Sådana undersökningar bör sträva efter att omfatta hela populationer av symtomfria personer och begränsningen bör vara geografisk och vald på så sätt att den statistiska bakgrunden är avläsbar, t. ex. stad eller län eller dylik enhet där vår cancerregistrering kan avläsa den naturliga morbiditeten och mortaliteten. Man bör vara inriktad på upprepad undersökning av samma population. Det är också givet att man skall börja med vissa för ändamålet lämpliga lokalisationsgrupper av cancer.

De överväganden man därvid bör göra är följande:

1) Cancerformen skall vara någorlunda vanlig och någorlunda frekvent i yngre åldersgrupper. Skälen härför är klara: man måste kunna förvänta att finna så många cancerfall, att statistiskt besked om morbiditets- och mortalitetsändring inom populationens region kan bli signifikant utan att man har alltför stort material. Man bör också kunna utesluta de högsta åldersgrupperna utan att därmed förlora majoriteten av cancerfallen.

2) Den "prognostiska vinsten" av tidigdiagnos bör vara stor. Om ej tidsvinsten genom detection-diagnosen avsevärt förbättrar den terapeutiska prognosen har man ingen utsikt att genom denna metod förbättra morbiditet och mortalitet.

3) Den eller de metoder som står till buds för tidigt upptäckande av cancerformen bör vara möjligast billiga, föga krävande i fråga om medicinsk arbetsinsats men samtidigt säkra.

Om man mot denna bakgrund söker överblicka vad som är gjort i olika länder i fråga om cancerdetection i egentlig mening, finner man att i de flesta fall är det fråga om undersökningar av pilot-typ i större eller mindre skala.

¹⁾ Efter ett föredrag i Svenska Läkarsällskapet den 12 febr. 1963 i serien "Inför morgondagens hälso- och sjukvård".

De cancerformer där mest är gjort är cervix-uteri-cancern, lungcancern och mammarcancern.

Av dessa fyller *cervixcancern* väl de nyss nämnda kriterierna: den är en frekvent cancer särskilt hos relativt unga, den prognostiska vinsten är utmärkt, i synnerhet som präinvasiv cancer kan upptäckas och behandlas, och diagnosmetoden med kombinerad kolposkopi och cytologi är säker och ej alltför arbetskrävande.

Lungcancern är nu i många länder vanlig, har ett frekvensmaximum i ej alltför hög ålder och man har i skärmbilden ev. med sputumcytologi som sekundärscreening en metodik som ej är alltför mödosam och någorlunda säker. Däremot torde den prognostiska vinsten vara ringa.

Mamma-cancern har blivit föremål för detection genom sin höga frekvens och genom att metodiken — palpation samt sekundärscreening med operativ biopsi eller punktionsbiopsi — a priori uppfattades som enkel. Rörande metodikens nackdelar liksom den tvivelaktiga prognostiska vinsten vid denna cancerform skall jag återkomma.

Här beröres endast i korthet en del ytterligare cancerformer som bör kunna övervägas för pilotförsök på populationer, ehuru inga sådana ännu tycks vara redovisade.

Hudmalignitet. Vinsten skulle huvudsakligen vara tidigdiagnos av maligna melanom. Dessa är dock relativt ovanliga; i Sverige nydiagnosticerades 1959 endast 222 fall. Basaliomen blir en negativ belastning, skivepitelcancern finns mest i de högsta åldersgrupperna. *Munhåla-svalglarynx:* väl besvärlig metodik och endast sammanlagt 450 fall i Sverige 1959. *Rectum* ligger ganska väl till. Populationsscreening på *ventrikelcancer* torde ej vara genomförbar förrän en någorlunda tillförlitlig röntgenmetod av skärmbildstyp utvecklats och den cytologiska metodiken å detta område gjort ytterligare framsteg. *Urinvägstumörer* kan synas ligga väl till genom den relativt enkla metoden sedimentcytologi. Tyvärr är just de godartade papillomens deskvamativa celler mycket svåra att känna igen, och det är just dessa man vill åt för att få någon prognostisk vinst.

Här följer en översikt, som dock ej gör anspråk på fullständighet, rörande vad som är gjort i utlandet i fråga om lung-, mamma- och cervixcancer och ett omnämnande av vad som företagits i Sverige.

Beträffande *lungcancer* har *Davies* (1) framlagt en undersökning å 11.000 "Veterans" (mest män över 50 med hög procent rökare). De screenades med skärmbild och sputumcytologi. 5,6 % av röntgenfynden var cancersuspekta; 6,5 % av cytologien var suspekt. De slutligt säkra cancerfallen uppgick till 1,2 %. 50 % av de upptäckta var döda inom två år efter upptäckten. *Garland* (2) kommer i en undersökning med enbart skärmbild endast till 0,5 % fastställd cancer.

I många länder, där mera omfattande skärmbildning i tuberkulospreventionssyfte företagits har en viss grad av lungcancerdetection följt med som biprodukt, detta blir givetvis mera betydelsefullt ju högre åldersgrupper skärmbildningen omfattar. Flera skildrare av lungcancer material anger, att i omkring 10 % av fallen den första misstanken yppats genom skärmbild i symptomlöst stadium, och att operabiliteten hos dessa fall är högre på grund av att de omfattar många perifera cancer.

I Sverige har ju sedan länge mycket omfattande skärmbildsundersökning företagits även omfattande högre åldersgrupper, och på så sätt kan sägas att vi sedan länge haft "lung-cancer-detection". Den senast igångsatta stora undersökningen gäller Stockholms län; här utfrågas klientelet även om rökvanor. I detta sammanhang kan nämnas professorerna Björkmans och Werkös undersökning av storrökare i Stockholm och Göteborg, nu omfattande mer än 6.000 personer; resultaten är under bearbetning.

Beträffande screening på *mamma-cancer* vill jag nämna en stor norsk pilotundersökning (3, 4). 130.000 kvinnor mellan 20—69 år omfattande omkring 75 % av alla kvinnor i dessa åldrar och geografiskt begränsade till 4 fylken screenades 1956 och screeningen upprepades i en del av området 2 och 3 gånger. Nära 1,5 % sändes efter primärscreeningen av allmän-praktiker

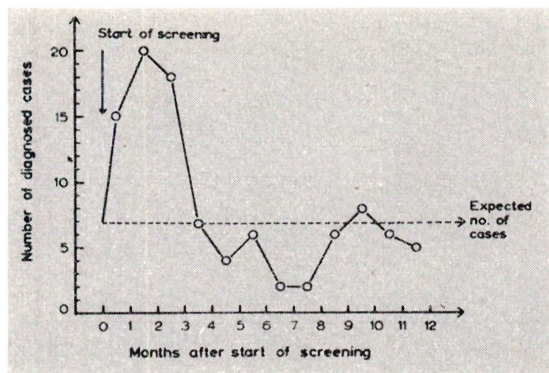


Fig. 1. Ökning under screeningperioden av nyupptäckta cancer-mammæ-fall och efterföljande minskning (efter Pedersen, Tidsk. f. d. Norske Laegefor. 1962).

till specialist och hos drygt 3 % av dessa påvisades cancer. Under undersökningens första 4 månader diagnosticerades 60 fall (0,45 ‰), under de 5 följande endast 20. Fig. 1 visar den pos. och neg. fasen i förhållande till enl. cancerregistret väntat antal. Även en viss förskjutning till små nyupptäckta cancrar kunde märkas under undersökningsåret. Det statistiska fullföljandet av denna utmärkt väl genomförda undersökning kommer sannolikt att visa, att det ej går att pressa ned mortaliteten ens med årligen upprepad massundersökning vid denna cancerform.

I Norge har även överläkare *Schjōth-Iversen* (5) arbetat med cancer-mammæ-detection. Han arbetar med en till omfånget begränsad population av kvinnor som återundersökes med täta mellanrum under en lång följd av år (15 år). Först efter denna långa observationstid avses att statistiskt undersöka, om en prognostisk vinst kunnat göras genom de täta kontrollundersökningarna.

I Sverige har en engångsscreening av 2.238 kvinnor i Norrbotten (ålder 16 år och uppåt) redovisats av *Hedenstedt* (6). Nära 2 % ansågs suspekta, knappt 1 % ansågs behöva provexcideras. Inget cancerfall diagnosticerades men 3 suspekta precanceroser. Av svenska cancerregistrets siffror kan beräknas, att mellan 1 och 2 cancerfall borde upptäckas under ett år i denna population.

Cervixcancer. Tab. 1 visar ett axplock av amerikanska populationsundersökningar där uppre-

TABELL 1.

Data från några amerikanska massundersökningar på cervixcancer (efter Eker, Tidskr. f. d. Norske Laegeforen. 1962).

		Antal und.	‰ Ca.in situ	‰ Invasiv	‰ Summa
Ericsson et al.	I	108.163	3,6	3,1	6,7
Tennessee	II	32.726	2,2	0,3	2,5
Nieburg et al.	I	17.761	3,9	1,6	5,5
Georgia	II	4.482	2,7	0,9	3,6
Calabresi et al.	I	65.163	3,2	5,1	8,3
Visconsin	II	9.111	1,1	0,4	1,5
Dunn et al.	I	33.746	7,8	2,3	10,1
California	II	9.725	3,5	0,2	3,7

I=första screening II=andra screening 1/2–3 år senare

pad undersökning av en del av materialet företagits. Som synes minskar frekvensen av cancer in situ måttligt vid upprepningen medan invasiv cancer i de flesta fallen går ned till 1/10 av frekvensen vid första undersökningen. Världsberömd är en mycket omfattande undersökning i den kanadensiska staten British Columbia, ledd och rapporterad av *Fidler* (7) och *Boyes* (8). Metoden var speculumundersökning och cytologi med efterföljande biopsi vid positivt utfall. Alla anträffade fall av cancer in situ opererades med konisation. På en stor del av kvinnorna har undersökningen årligen upprepats. Projektet har pågått sedan 1949 men stor omfattning har det sedan omkr. 1955. Tab. 2 visar siffrorna: 88.000 år 1961 representerar nära 1/2 av statens kvinnor i åldern 20–65 år. Frekvensen ca. in situ är sjunkande, frekvensen invasiv är låg och föga

TABELL 2.

Fidler et al., British Columbia.

År	Antal und.	‰ Ca.in situ	‰ Invasiv	‰ Summa
1955	11.707	4,5	0,4	4,9
1956	15.106	5,1	0,6	5,7
1957	18.719	5,2	0,4	5,6
1958	29.875	4,7	0,6	5,3
1959	38.833	3,7	0,3	4,0
1960	58.109	3,6	0,4	4,0
1961	88.000	2,6	0,3	2,9

TABELL 3.
Boyes et al., British Columbia

År	Klin. invasiv	Klin.+occult invasiv	Klin.+occ. invasiv +ca.in situ
1955	28,4	28,8	29,8
1956	27,2	27,9	28,9
1957	26,0	26,7	28,2
1958	23,7	25,2	27,9
1959	22,6	24,0	25,5
1960	19,7	22,0	23,8
Minskning 1955—60	30,6 %	23,6 %	20,1 %

varierande — men den representerar endast s. k. kliniskt occult cancer funnen genom cytologi. Tab. 3 visar hur frekvensen av cervixcancer sjunkit i British Columbia under åren 1955—60, utan tvivel på grund av denna screening. Här har för första gången visats, att en nationellt upplagd upprepad screening förmår pressa ned en cancermorbidity. Troligen ligger cervixcancern genom sitt välupptäckbara och långvariga in-situ-förstadium väl till i detta avseende.

En massundersökning med hög procent upprepad undersökning utförd på en så stor population är givetvis kostsam. Fidler anger 1962 att hela projektet 1949—61 dragit nära $1\frac{1}{2}$ miljon kanad. dollar (omkr. 2 $\frac{1}{2}$ milj. kronor) och årsbudgeten 1961 var drygt 100.000 dollar. Ju större organisationen vuxit har den dock blivit relativt billigare; kostnaden per undersökning har sjunkit från nära 2 dollar 1949 till 1.09 dollar 1961.

En relativt stor och välupplagd cervixcancer-screening har företagits i Norge 1959—61 bland kvinnor 25—60 år i Östfold fylke (3, 9, 10). Uppmötningens procenten var i genomsnitt 78. Tab. 4 visar resultaten i febr. 1962. Upprepning av undersökningen pågår. Tab. 5 visar att i sam-

TABELL 4.

Norsk screening å cervix-ca (enl. Eker). Östfold, 1959—61 (25—60 år).

Antal	$\frac{0}{00}$ Ca.in situ	$\frac{0}{00}$ Invasiv	$\frac{0}{00}$ Summa	$\frac{0}{00}$ Stark atypi
10815	3,2	2,2	5,4	0,9

TABELL 5.

Cervixca. i Östfold, stadiumfördelning (enl. Eker).

	1953—1958		1959—1960	
	Antal	%	Antal	%
Stad. I	37	31,4	21	55,3
II	44	37,3	11	28,9
III	28	23,7	6	15,8
IV	9	7,6		
Summa	118	100,0	38	100,0

band med första screeningen skedde en förskjutning mot stadium ett bland till cancerregistret anmälda cervixcancerfall från fylket. Endast i den mån undersökningen regelbundet upprepas, kan man ha utsikt att avläsa om nedgång i cervixcancerfrekvensen i området blir påvisbar.

I Sverige har ännu ingen omfattande cervixcancerscreening gjorts på population. Sedan 1961 har dock en viss sorts screening utförts på Sabbatsberg med kolposcopi och cytologi, i det alla patienter som besökt gyn. pol., mödracentral och inläggande undersökts (11). Denna typ av screening kommer de närmaste åren att successivt vidgas till alla Stockholms gynekologavdelningar och mödrastationer. Tab. 6 visar siffrorna på denna undersökning. Här är också medtagna två små populationsundersökningar, som utförts å Sabbatsberg på Stockholmsmaterial. Den ena, bekostad av Förenade Liv, har givit förvånande hög frekvens av fynd för att vara en populationsundersökning, men omfattningen är för liten för någon bestämd slutsats. Den andra är en andragångsgenombgång av den s. k. Stockholmsundersökningens material. Här är talen låga, men materialet består mest av kvinnor i hög ålder och de är tidigare gynekologiskt screenade, dock ej med cytologi.

Avslutningsvis kan framhållas, att det i fråga om många cancerformer synes mycket tvivelaktigt om en "cancer detection" — även i mycket omfattande skala — verkligen ger sådana resultat i fråga om nedbringande av morbiditet och förbättring av prognos, att resultaten motsvarar den

TABELL 6.
Gynekologisk screening vid Sabbatsbergs cytologiska laboratorium.

	Antal fall	$\frac{0}{100}$ Ca.in situ	$\frac{0}{100}$ Invasiv	$\frac{0}{100}$ Summa	$\frac{0}{100}$ Stark atypi
"Poliklinik"-unders. 1961—62	20.317	4,5	3,3	7,8	2,5
Fören. Livs unders. (population 21—65 år)	813	6,2	2,7	8,9	3,7
"Stockholms-unders."	704	2,8	0	2,8	2,8

stora ekonomiska och personella apparaten. Ändock bör man i nuvarande läge icke helt avvisa projekt av detta slag utan tvärtom försöka att genom väl planerade pilot-undersökningar av sådan omfattning, som är realiserbar med nuvarande resurser, försöka skaffa kunskap om vilka resultat en omfattande cancer-screening kan ge.

Litteraturhänvisningar:

1. Davies, D. F.: Radiologic and Cytologic Screening for Lung Cancer. Cancer, Bulletin of Cancer Progress, Vol. 10, nr 2, s. 56, 1960.
2. Garland, I. H.: The detection of carcinoma of the lung by screening procedures. The American Journal of Roentgenology 74, 383, 1955.
3. Eker, R.: Screening, belyst ved norske masseundersøkelser. Tidsskr. f. d. Norske Lægeforening 82, nr. 9, 602, 1962.
4. Pedersen, E.: Masseundersøkelser med henblik på cancer mammae. Tidsskr. f. d. Norske Lægeforening 82, nr. 16, 1042, 1962.
5. Schjøth-Iversen, I.: Litt om masseundersøkelser og cancer mammae. Tidsskr. f. d. Norske Lægeforen. 82, nr. 9, 591, 1962.
6. Hedenstedt, S.: Mammarundersökning i Norrbotten. Svenska Läkartidningen 59, nr 36, 2488, 1962.
7. Fidler, H. K. et al.: The Cytology Program in British Columbia. The Canadian Med. Ass. J. 86, 779, 1962.
8. Boyes, D. A. et al.: Significance of in situ carcinoma of the uterine cervix. Brit. Med. J. 1962, s. 2573.
9. Messelt, O. T.: Den cytologiske undersøkelse. Tidsskr. f. d. Norske Lægeforen. 82, nr 9, 609, 1962.
10. Kolstad, P.: Undersøkelse, diagnose och behandling av patienter med positiv vaginalutstryk. Tidsskr. f. d. Norske Lægeforen. 82, nr 9, 612, 1962.
11. Ingelman-Sundberg, A.: Gynekologisk hälsokontroll. Riksfören. mot cancer, Årsbok 1960—62, s. 416.

Massundersökning av cancer

Kort sammanfattning av norska resultat

I Norge har i slutet av 50-talet två stora massundersökningar inriktade på upptäckten av tidig cancer företagits. Erfarenheterna har redovisats i Tidsskrift for den Norske Lægeforening (1 maj 1962). Initiativet till undersökningen har tagits av Landsforeningen mot Kreft, vars ordförande med. dr R. Eker redogör för uppläggningsen.

Den första undersökningen gällde bröstkräfta, mammarcancer. Den företogs 1956—59 i Nord-Trøndelag och Aust-Agder och omfattade sammanlagt 130.000 kvinnor. Kallade var alla kvinnor i åldersgruppen 25—70 år och avsikten var att undersökningen skulle upprepas årligen. Vid första undersökningstillfället var anslutningspro-

centen mellan 52—76 % av de kallade. Vid andragångsundersökningen ca 50 %, vid tredje gången 64 %. Undersökningen företogs av provinsialläkarna och misstänkta fall remitterades till sjukhusen. Omkostnaderna, som också inkluderade patienternas resor, belöpte sig till ca 6 kronor per undersökt kvinna och ca 6.000 kronor per upptäckt cancerfall. Denna undersökning kritiserades av overlæge I. Schjøtt-Iversen, som själv sedan 15 år tillbaka bedriver en annan typ av profylaktisk cancer mammaeundersökning. Han menar att en tidig diagnos av bröstcancer är så svår att den endast kan tillförlitligt utövas av en läkare, som speciellt övat sig på detta och

som dagligen håller sin undersökningsskicklighet vid makt. En speciell provtagningsteknik av misstänkta knölar och ett nära samarbete med patologen är också nödvändigt om man skall uppnå en verklig tidig-diagnos. Professor L. Kreyberg påpekar att man visserligen vid undersökningen fann ett större antal svulster än som man annars brukar registrera under motsvarande tidsperiod. Anmärkningsvärt var emellertid att redan kort tid efter undersökningen rapporterades ett helt normalt antal nyfunna svulster, alltså inte någon sänkning av antalet, vilket skulle ha varit fallet om man upptäckt ett stort antal latent svulster. Sannolikt beror detta på att den tidiga diagnosen av bröstkräfta är så svår att man vid en massundersökning knappast hittar flera än sådana som spontant skulle upptäckas vid olika läkarbesök inom området, därest undersökningen icke företas av en alldeles specialinriktad läkare.

Den andra undersökningen gällde livmoderkräfta, där man 1959 undersökte samtliga kvinnor i en stad, sammanlagt 5.000 i åldersgruppen 25—60 år. Anslutningen var 85 %. Följande år utvidgades undersökningen till 3 andra städer så att tillsammans 15.288 kvinnor undersöktes den 31 januari 1962. Undersökningen företogs av kvinnliga läkare: kort sjukhistoria, sedvanlig gynekologisk undersökning med palpation och inspektion samt dessutom cellprov med avstryk dels från livmodermunnen dels från bakre slidvalvet. Dessa cellprov fixerades och sändes till specialutbildad patolog. Positiva fynd påträffades i 6,9 ‰ varav 2,2 ‰ utgjordes av s. k. invasiva cervixcarcinom dvs. säkerställda fall av kräfta medan 4,1 ‰ utgjordes av s. k. carcinoma in situ, ett tillstånd som somliga läkare anser vara ett förstadium till kräfta, medan andra menar att det åtminstone ofta kan gå tillbaka och läka ut spontant. Kostnaderna har utgjort per undersökt kvinna 24,57 kronor och per funnet fall av säker eller misstänkt cancer 3.796 kronor. Kostnad per säker cancer utgjorde 10.220 kronor. Man vet från en likartad undersökning i British Columbia, där över 100.000 kvinnor undersöktes, att den spontant upptäckta

livmoderkräftan betydligt reducerats i antal åren efter en sådan massundersökning. Detta talar för att man vid en gynekologisk massundersökning upptäcker ett antal tidiga cancerfall, som annars först efter 2 eller 3 år skulle ge symtom som ledde till diagnos. Behandlingsutsikterna är givetvis betydligt bättre i de mycket tidiga fallen.

Ett avgörande problem är emellertid diagnosen av cellproven. En sådan diagnos kräver stor erfarenhet och skicklighet av den undersökande patologen och varken i Norge eller Sverige har man för närvarande så många specialutbildade patologer att massundersökningar av större delen av befolkningen är tänkbar. Ett särskilt problem är också innebörden av diagnosen carcinoma in situ. Såsom redan anförts anser många forskare att denna diagnos som regel innebär ett förstadium till en verklig cancer, kräftsvulst. Andra anser att den i många fall endast är en tillfällig cellförändring, som kan återbildas, varför en behandling med t. ex. operation skulle innebära ett onödigt stympande och icke helt riskfritt ingrepp på en patient som ändå aldrig skulle få cancer. I sista hand beror naturligtvis svaret på denna frågeställning på vilka kriterier som den arbetande patologen har för sin diagnos. Den cytologiska diagnostiken är alltså ännu inte mogen att användas såsom ett massdiagnosticum för hela befolkningen. Den norska kräftforskningens stora namn professor L. Kreyberg säger också i en kritisk översikt att han på det skarpaste tar avstånd från att driva en allmän propaganda bland allmänheten för massundersökning med denna metodik och han motiverar det med att diagnosen är svår och kräver mera personella resurser än vad vi inom överskådlig framtid kommer att ha. Vår inställning till behandlingen av fynden är icke tillräckligt genomarbetad och klarlagd, det finns risk för många onödiga ingrepp och även för att utveckla en falsk trygghet hos patienter, som genomgått "kräftprovet". Det behövs alltså fortsatta undersökningar i måttlig skala för att både öva upp nya patologer och för att skärpa de diagnostiska och terapeutiska instrumenten.

N. B. N.