

SÖREN JAKOBSSON

Hälsundersökningar mot bröstcancer

Dödligheten i bröstcancer kan sänkas genom åtgärder för tidig upptäckt – enligt Sören Jakobsson i första hand genom screening (regelbunden bröstströntgen). Hans undersökning visar att enbildsmammografi är en effektiv metod som kan nå stora befolkningsgrupper. Metodens långsiktiga verkningar prövas f n.

Bröstcancer är i Sverige den vanligaste formen av malign (elakartad) tumör. 1974 inträffade 3 800 nya fall av sjukdomen (socialstyrelsens cancerregister 1980). Incidensen, dvs antalet nya fall av sjukdomen under ett år, är i Sverige något högre än den i Norge och Danmark, betydligt högre än i Finland (Tulinius 1979). Incidensen bröstcancer stiger år från år, något som inte förklaras enbart av att befolkningens ålderssammansättning förskjuts mot högre åldrar (socialstyrelsens cancerregister 1980, Logan 1975). Dödligheten i bröstcancer har inte nämnvärt påverkats av tillgången till successivt bättre behandlingsmetoder (Logan 1975).

Bröstcancer kan ännu inte förebyggas. Det är väl känt att de kvinnor som behandlas för små tumörer och som ännu inte visar några tecken till spridning av sjukdomen har den bästa prognosen (Bloom 1965, End Results Group 1972). Detta talar för att man skall försöka upptäcka och behandla bröstcancer när den är i ett tidigt stadium av utveckling.

Hälsundersökningar

Bröstcancer ger i sina tidigare stadier inga besvär. Tumören blir inte möjlig att känna i bröstet förrän den nått en storlek av omkring 1 cm. En sådan tumör är biologiskt sett stor, den har ett stort antal celler som kan spridas. Med röntgenundersökning av bröstet, mammografi, kan man upptäcka betydligt mindre tumörer.

Hälsundersökning, 'screening', innebär en översiktlig undersökning av en grupp till synes friska personer. De som har tecken på sjukdom utreds med mera exakta diagnostiska metoder. Det är framför allt två tekniska metoder för hälsundersökning mot bröstcancer, termografi och mammografi, som prövats i större skala. Sådana studier har framför allt rapporterats från USA, England och Västtyskland.

Metodvärdering

Frågan om nyttan av en hälsundersökning uppväger dess nackdelar och risker kan besvaras först efter studier som lämpligen bör genomföras i två steg. I det första steget bör man granska screeningmetodens egenskaper vid undersökningstillfället. Hur är, t ex, metodens sensitivitet och specificitet (Cochrane, Holland 1971). I figur 1 definieras de två begreppen.

I det andra steget analyseras kärnfrågan, dvs om sjukligheten och dödligheten i bröstcancer minskar som en följd av hälsundersökningen.

Termografi

Termografi är en metod med vilken man kan registrera den infraröda strålningen från en yta och återge den som en 'värmebild', ett termogram. Termografi för att spåra bröstcancer grundas bl a på iakttagelsen att tumörområdet ofta är varmare. Litteraturen om termografi är omfattande (Isard,

Ostrum 1974, Johansson 1976). Uppfattningarna om metodens värde är delade. Som väsentlig fördel med termografi i motsats till mammografi har framhållits att metoden inte alls påverkar den undersökta, bl a förekommer ingen röntgenstrålning. Från flera undersökningar rapporteras observationer som antas tala för att det är möjligt att med termografi spåra en malign förändring vid en tidpunkt då den inte kan upptäckas med andra metoder (Barash o a 1973, Stark 1977). Man skulle, om dessa iakttagelser är riktiga, kunna med termografi avgränsa en grupp kvinnor med ökad risk att drabbas av bröstcancer. Möjligen skulle fortsatta hälsoundersökningar för en tid därmed kunna begränsas till den riskgruppen.

Resultaten av en serie studier i Gävle talar för att metoden i princip kan användas när en större befolkningsgrupp kvinnor hälsoundersöks för första gången men inte vid upprepad screening (Jakobsson o a 1975, Jakobsson 1980). Metodens specificitet är låg, omkring 70 procent.

Hypotesen att det är möjligt att med termografi avgränsa en grupp som löper ökad risk att senare utveckla bröstcancer har inte verifierats (Jakobsson 1980).

Mammografi

Mammografi innebär röntgenundersökning med en teknik som avbildar strukturerna i bröstets mjukdelar. Metoden har beskrivits av bl a svenska röntgenologer (Bjurstam 1978, Lundgren 1980). Mammografi är den enda diagnostiska metod med vilken man med stor säkerhet kan lokalisera även mycket små tumörer. Den enda väsentliga invändningen mot mammografi för hälsoundersökning av förmodat friska kvinnor gäller röntgenstrålningen.

Vid mammografiundersökning inom svensk sjukvård tas i regel minst tre bilder av vardera bröstet. Lundgren, röntgenolog i Gävle, observerade att även om man bara använde en av dessa, en sned projektion, kunde man påvisa nästan alla tumörer som överhuvudtaget var möjliga att upptäcka med mammografi (Lundgren 1976). Han föreslog därför att man borde pröva mam-

mografi med denna enda projektion som metod för hälsoundersökning av stora befolkningsgrupper. En reduktion av antalet bilder vid mammografi från 3 till 1 innebär en väsentligt lägre stråldos, lägre kostnader och högre undersökningskapacitet. Enbildsmetoden prövades i Sandviken 1974 (Lundgren, Jakobsson 1976). Materialet för studien omfattade 6 800 kvinnor i åldrarna 35 år och däröver. I hälsoundersökningen deltog 6 000 kvinnor, motsvarande 88 proc. På grund av resultaten vid hälsoundersökningen selekterades 275 kvinnor, motsvarande cirka 5 proc, till en utredning som omfattade diagnostisk mammografi (tre bilder) och klinisk undersökning utförd av en erfaren kirurg. Vid utredningen fann man 40 fall av bröstcancer. För att beräkna antalet fall av cancer som undgått upptäckt vid hälsoundersökningen valde man slumpvis ur den ej selekterade gruppen en kontrollgrupp kvinnor som remitterades till samma utredning som den selekterade gruppen. Kontrollgruppen kom att omfatta 630 kvinnor. Vid utredning fann man inte något fall av bröstcancer i kontrollgruppen. Sannolikheten är mycket liten ($\leq 0,005$) att skillnaden mellan 40 fall bland 275 kvinnor och inget fall bland 630 kvinnor skulle betingas av slumpen. Med utgångspunkt från dessa resultat kan sensitiviteten vid enbildsmammografi beräknas vara 59–93 proc, specificiteten 95–96 proc. Hälften av de tumörer som upptäcktes kunde man inte påvisa vid den kliniska undersökningen. Under hälsokontrollåret 1974 registrerades i studiepopulationen drygt 4 gånger flera fall av bröstcancer än vad som kunde förväntas i en situation utan hälsoundersökning. Under de tre år som följde närmast efter hälsoundersökningen observerades i studiepopulationen betydligt färre fall av bröstcancer än förväntat, i genomsnitt 3,3 fall mot förväntat 8,9 (Lundgren, Jakobsson 1979).

Hälsokontrollen med enbildsmammografi kostade 51 kr per undersökt kvinna, vilket i Sverige inte är mera än kostnaden för hälsokontroll mot cancer i livmoderhalsen.

Resultaten visar att det är möjligt att effektivt hälsoundersöka stora befolkningsgrupper med enbildsmammografi.

Fortsatt utveckling

Den fortsatta tillämpningen av enbildstekniken i Gävleborgs län har rapporterats av Lundgren (1979). Länets kvinnor i åldrarna över 40 år undersöks numera med 2–3 års intervall med hjälp av mobila undersökningsstationer. Dessa består av modifierade rullande manskapsbodnar som försetts med den utrustning som behövs, bl a röntgenapparat, och som lätt transporteras från ett samhälle till ett annat. Bara omkring 1 proc av de undersökta remitteras numera till sjukvården för fortsatt utredning.

Erfarenheterna från pilotstudien i Sandviken har bekräftats inte bara av resultaten från Gävleborgs län utan också av rapporter från andra svenska studier (Fagerberg o a 1979, Tabar o a 1979).

Stråldoser

Statens strålskyddsinstitut genomförde 1979 dosmätningar vid 30 mammografienheter i Sverige (Leitz, Eklund 1979). Den absorberade medeldosen varierade bland dessa mellan 0,6 och 3,8 mGy med ett medelvärde av 1,6 mGy. Två enheter i Gävleborgs län mättes och befanns ge endast 0,6 mGy (0,06 rad), en nivå som motsvarar den naturliga bakgrundsstrålningens årsnivå. Det är inte känt om så låga strålningsnivåer kan inducera bröstcancer. Flera stora utredningar om strålningsrisken vid mammografi har rapporterats (UNSCEAR 1977). Beräkningar med utgångspunkt från dessa ger resultat att ett 30-tal fall av bröstcancer skulle induceras i Sverige efter ett par decenniers latens-tid om strålbekstrålningen är 2 mGy och alla kvinnor över 40 år undersöks en gång årligen (Grapengiesser 1979). Vid dosen 0,5 mGy och undersökning vartannat år bör man kunna uppskatta antalet till 5 fall årligen. Detta bör ställas i relation till att fn inträffar omkring 3 500 fall årligen i dessa åldersgrupper. Under förutsättning att hälsokontrollen medför reduktion av den totala sjukligheten och dödligheten i bröstcancer bör denna låga risk inte hindra ett ställningstagande för hälsoundersökningar med mammografi.

Minskar dödligheten

På grund av i första hand två felkällor kan man inte av dessa hälsoundersökningars resultat dra några slutsatser av effekten på dödligheten. Den ena felkällan kallas på engelska 'length bias' och innebär att sannolikheten är större för att man vid upprepad hälsokontroll upptäcker tumörer som är mera långsamt växande och därmed har bättre prognos. Snabbväxande tumörer, som ger högre dödlighet, uppträder i första hand mellan hälsoundersökningarna. Beräkningar av överlevnaden för fall upptäckta vid hälsokontroll ger därför inte en bild av dödligheten i bröstcancer för en hel hälsoundersökt befolkning. Den andra felkällan har kallats 'lead time bias' och kan förklaras på följande sätt. Antag att man genom hälsoundersökning kan upptäcka och behandla en sjukdom två år tidigare än vad som varit fallet utan hälsoundersökning. Även om tidpunkten för dödsfallet inte förskjuts så blir den beräknade överlevnadstiden efter behandling 2 år längre med hälsokontroll än utan.

Det enda tillförlitliga sättet att observera en eventuell inverkan av hälsoundersökningar på dödligheten är en randomiserad studie (slumpartat urval), där dödligheten i en population kvinnor som erbjuds hälsoundersökning jämförs med dödligheten i en kontrollpopulation som inte hälsoundersöks.

En amerikansk undersökning, den sk HIP-studien, har visat att det är möjligt att med upprepad hälsokontroll reducera dödligheten i bröstcancer bland kvinnor i åldrarna 50–64 år med upp till 40 proc (Shapiro 1978). Man kunde däremot inte finna att mortaliteten reducerades bland kvinnor yngre än 50 år. Den screeningmetod som studerades var klinisk undersökning och mammografi med en föråldrad teknik som gav hög stråldos.

Effekten på dödligheten av hälsoundersökning med enbildsmammografi studeras fn på socialstyrelsens initiativ i två svenska län. Studien omfattar sammanlagt 150 000 kvinnor (Fagerberg o a 1979, Tabar 1979). På motsvarande sätt studeras i Malmö fn

mammografi med en teknik där två röntgenbilder tas av vardera bröstet (Andersson o a 1979).

Framtiden

Resultaten av en rad studier visar att det är möjligt att med mammografi upptäcka bröstcancer i tidigt stadium. Detta gör att man bör kunna se fram emot en utveckling mot minskad dödlighet i bröstcancer, kan-

ske kan man också få bra resultat av mindre kirurgiska ingrepp än de som i dag är vanliga.

Man får emellertid inte bortse ifrån att hälsundersökningar också innebär nackdelar och kanske risker. Balansräkningen nytta/nackdel kan avstämmas först efter det man har fått tillgång till resultatet av randomiserade studier av hälsokontrollens effekt på dödligheten.

		Sjuk	Ej sjuk	
Hälsundersökning selektar	Ja	a	b	a + b
	Nej	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Figur 1. Schema över beräkningar av vissa egenskaper hos en undersökningsmetod.

a = sant positiva
c = falskt negativa

b = falskt positiva
d = sant negativa

sensitivitet $\frac{a}{a+c}$

specificitet $\frac{d}{b+d}$

LITTERATUR

- Andersson I, Andrén, L, Hildell J, Linell F, Ljungqvist U, Pettersson H. *Breast Cancer Screening with Mammography*. Radiology 132: 273–276, 1979.
- Barash I M, Pasternack B S, Venet L, Wolff W I. *Quantitative Thermography as a Predictor of Breast Cancer*. Cancer 31. 769–776, 1973.
- Bjurstam N. *Radiography of the Female Breast and Axilla*. Acta Radiol. Diagn. suppl 357, 1978.
- Bloom H J G. *The influence on the National History and Prognosis of Breast Cancer. A Study of Cases Followed for five to twenty years*. Brit. J. Cancer: 228–269, 1965.
- Cochrane A L, Holland W. W. *Validation of Screening Procedures*. Brit. Med. Bull. 27: 3–8, 1971.
- End Results Group. *End Results in Cancer. Report No. 4* (Ed by Axtell L M, Cutler S J, Myers M H). U.S. Department of Health Education and Welfare. Public Health Service. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Bethesda, Maryland USA, 1972.
- Fagerberg G, Baldetorp L, Gröntoft O, Lamke L-O, Månsson J C. Ett års erfarenheter av bröstcancer-screening med mammografi i Östergötlands län. I: *Tidig upptäckt av bröstcancer*. Vetenskapligt symposium, Stockholm, september 1979: 183–186. Riksföreningen mot cancer, Stockholm 1980.
- Grapengiesser S. Strålrisker vid mammografi. I: *Tidig upptäckt av bröstcancer*. Vetenskapligt symposium, Stockholm, september 1979: 183–186. Riksföreningen mot cancer, Stockholm 1980.
- Isard H J, Ostrum B J. *Breast Thermography – The Mammotherm*. Radiologic Clinics of North America 12: 167–188, 1974.
- Jakobsson S, Lundgren B, Melander O, Norin T. *Mass-Screening of a Female Population for Detection of Early Carcinoma of the Breast*. Acta Radiol, Ther Phys. Biol.: 14. 424–432, 1975.
- Jakobsson S. *Hälsundersökning mot bröstcancer – erfarenheter av befolkningsundersökningar*. Akad. avhandling. Gävle 1980.
- Johansson N T. *Thermography of the Breast*. Acta Chirurg. Scand. suppl. 460, 1976.
- Leitz W, Eklund S. *Stråldoser vid mammografi*. Arbetsdokument SSI: 1980-002. Statens Strålskyddsinstitut, Stockholm 1980.
- Logan W P D. *Cancer of the Breast: No Decline in Mortality*. WHO Chronicle 29: 462–471, 1975.
- Lundgren B. *Single Oblique View Mammography. An Efficient Method for Breast Cancer Screening*. Akad. avhandling. Stockholm och Gävle 1980.
- Lundgren B. Problems Connected with Early Radiographic Detection of Breast Carcinoma. In: *Skandia International Symposia, Health Control in Detection of Cancer* (Ed by Boström H, Larsson T, Ljungstedt N).

- Almqvist & Wiksell International, Stockholm 1976.
- Lundgren B, Jakobsson S. *Single View Mammography – A Simple and Efficient Approach to Breast Cancer Screening*. Cancer 38: 1124–1129, 1976.
- Lundgren B, Jakobsson S. *Single View Mammography Screenings. Three Year Follow-up of Interval Cancer Cases*. Radiology 130: 109–112, 1979.
- Lundgren B. *Population Screening for Breast Cancer by Single View Mammography in a Geographic Region in Sweden*. JNCI 62: 1373–1379, 1979.
- Shapiro S. Efficacy of Breast Cancer Screening. In: *Screening in Cancer*. A Report of a UICC International Workshop, Toronto, Canada, April 24–27, 1978 (Ed by Miller A B), UICC, Geneva, 1978.
- Socialstyrelsens Cancerregister. *Cancer Incidence in Sweden 1974*, Stockholm 1980.
- Stark A M. *The Role of Thermography in Early Breast Cancer and Socioeconomic Aspects of Screening*. Gynäk. Rdsch 17 (suppl 1): 29–38, 1977.
- Tabár L, Gad A, Åkerlund E, Fors B. Randomized Breast Cancer Screening Trial in Kopparberg County. I: *Tidig upptäckt av bröstcancer*. Vetenskapligt symposium, Stockholm, september 1979: 177–180. Riksföreningen mot Cancer, Stockholm 1980.
- Tulinus H. Epidemiology of Breast Cancer, Mortality and Incidence. I: *Tidig upptäckt av bröstcancer*. Vetenskapligt symposium. Stockholm 1979. Arrangerat av Riksföreningen mot Cancer: 12–15. Riksföreningen mot Cancer 1980.
- UDSCEAR 1977. *Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex G. Radiation Carcinogenesis in Man*. United Nations, New York, 1977.

SUMMARY

Mortality as a result of breast cancer has hardly been affected by access to modern methods of treatment. Several studies, however, suggest that it can be reduced by means of measures for early detection of the disease, above all by screening. Studies carried out in the county of Gävleborg, Sweden have shown that single view mammography is an effective method for screening large groups of the population. The method involves low radiation dosage and low costs. The benefits and risks of breast cancer screening can be first determined when the results from randomised samples showing the effect on mortality are forthcoming. Such studies are at present being carried out in a number of places in Sweden.

Sören Jakobsson
Hälso- och sjukvårdsavdelningen/Preventiv
medicin
Landstingets kansli
801 18 Gävle, Sweden