

Screening med mammografi en pålitlig undersökningsmetod

Hälsoundersökning med mammografi, som först prövades i en stor studie i New York under 1960-talet [1], utvecklades vidare i Sverige under 1970- och 1980-talen [2]. De randomiserade kontrollerade studierna i Malmö, Kopparberg/Östergötland, Stockholm och Göteborg har gett enastående bidrag till cancerforskningen. De har gett oss de mest högkvalitativa data vi idag har om värdet av tidig upptäckt av bröstcancer. De har visat att screening kan minska dödligheten i bröstcancer förutsatt att den är väl organiserad, att mammogrammen håller hög kvalitet och att de radiologer som tolkar dem är väl tränade.

PETER B DEAN

ordförande i Radiologföreningen i Finland, professor vid Åbo universitet, biträdande överläkare vid Center för diagnostisk utbildning, Universitetssjukhuset, Åbo
 peter.b.dean@tyks.fi

II Svenska Cancerfondens granskningskommitté använde fyra år för att i detalj gå igenom data för alla enskilda patienter i de nämnda studierna. Rapporten bekräftade 1993 de publicerade resultaten från de enskilda studierna [3]. Också det

fortsatta arbetet har gett viktig information om värdet av tidig upptäckt av bröstcancer.

Bröstcancer en progressiv sjukdom

Den svenska forskningen som helhet har lagt grunden för ett nytt paradigm vad gäller synen på bröstcancer [4]. Denna måste nu betraktas som en progressiv sjukdom, vilken från början inte uppför sig som en systemisk. Att stoppa utvecklingen under den prekliniska fas då bröstcancer kan upptäckas med hjälp av mammografi kan ha signifikant effekt på utfallet.

Synsättet innebär att tyngdpunkten flyttas från försök att förbättra behandlingen av metastaserad bröstcancer till metoder att hindra att sjukdomen utvecklas till avancerade stadier. Det är möjligt genom tidig upptäckt med hjälp av mammografi för asymtomatiska kvinnor samt operation i tidigt stadium.

Denna betydelsefulla forskning har lett till att screeningprogram införts i många länder, inklusive de nordiska, Storbritannien, Nederländerna, Italien, Kanada, Australien, Spanien och Tyskland. Svenska screeningcentra har stått modell för organisationen, vilket lett till bättre vård för kvinnor med bröstcancer. Sverige fortsätter att ligga i frontlinjen i den kliniska forskningen på området, vilket flera exempel visar, bl a Gelig Thurfjells avhandling nyligen [5].

Kraftigt minskad dödlighet i bröstcancer

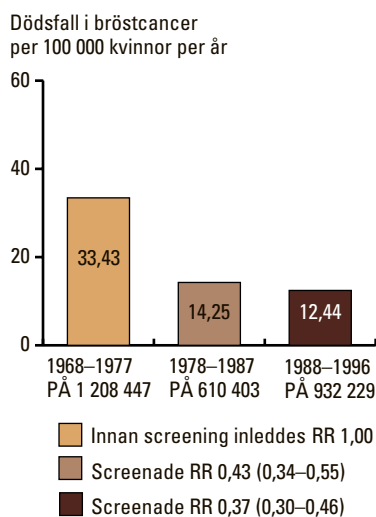
Idag, mer än 16 år efter det att resultaten från Kopparberg/Östergötland publicerades, fokuseras uppmärksamheten på utvärdering av den rutinmässiga screeningen, vilket gett utmärkta exempel på evidensbaserad medicin.

En svensk milstolpestudie inleder en ny era i utvärderingen [6]. Den komplet-

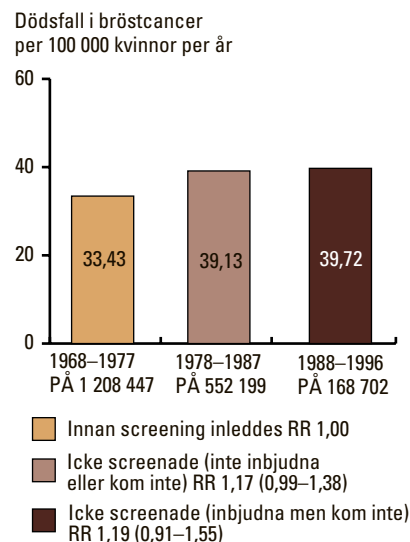
terar de randomiserade kontrollerade studierna genom att klarlägga hur dödligheten i bröstcancer ändrats i två svenska län under 29 års tid. Data hämtades från befolkningsregistret, cancer- och dödsorsaksregistren samt från enskilda patienters sjukhusjournaler. De matchades, dubbelkontrollerades och analyserades av ett internationellt forskarlag. Syftet var att klarlägga sambandet mellan sjukdomsspecifik dödlighet, dvs död i bröstcancer, och sättet för upptäckt, dvs andelen som dött av bröstcancer bland kvinnor som faktiskt deltagit i screening och bland dem som inte gjort det.

Resultat

Resultatet av studien framgår av Figur 1 och 2. Figur 1 visar den sjukdomsspecifika dödligheten bland kvinnor som deltagit i screening med mammografi under två perioder (1978–1987 respektive 1988–1996) jämfört med närmast föregående decennium (1968–1977), dvs innan screeningprogrammen införts. Även sedan man korrigerat för potentiell bias är bröstcancerdödligheten nära 50 procent lägre bland dem som deltog i



Figur 1. Dödligheten i bröstcancer bland screenade kvinnor under de två senare perioderna jämfört med dödligheten bland icke screenade kvinnor under den första perioden, bland 40–69 år gamla kvinnor i Kopparbergs och Östergötlands län. RR=relativ risk (95 procent konfidensintervall), PÅ=personår. Publiceras med tillstånd från Cancer 2001; 91: 1724-31. Copyright © 2001 American Cancer Society.



Figur 2. Dödligheten i bröstcancer bland icke screenade kvinnor under de två senare tidsperioderna jämfört med dödligheten bland icke screenade kvinnor under den första tidsperioden, bland 40–69 år gamla kvinnor i Kopparbergs och Östergötlands län. RR=relativ risk (95 procent konfidensintervall), PÅ=personår. Publiceras med tillstånd från Cancer 2001; 91: 1724-31. Copyright © 2001 American Cancer Society.

screening än bland dem som inte gjorde det. I den senare gruppen var dödligheten i bröstcancer oförändrad under hela perioden 1968–1996.

Visar nyttan med screening

Studien bekräftar att mammografisk screening av hög kvalitet är överväldigande nyttig när den erbjuds en population, oavsett om det gäller en studie eller rutinmässig screening som kvinnor nu inbjuds till i alla svenska län.

Särskilt intressant är fyndet att nya terapimetoder inte tycks ha medfört någon väsentlig nytta för kvinnor som inte deltog i screeningen. Detta stärker slutsatsen att bröstcancer måste behandlas på ett tidigt stadium om vi skall kunna hindra att kvinnor som fått sjukdomen dör av den.

Denna studie har enorma implikationer, vilket påpekades i en ledare i tidskriften *Cancer* när studien publicerades. Ledarskribenterna betraktar mammografisk screening som ett stort genombrott för folkhälsan [7]. Studien visar också att det finns en användbar metod för att klarlägga den verkliga effekten av rutinmässig screening, vilket bör uppmuntra andra till efterföljd.

Ytterligare en aktuell svensk studie, som använt en annan metod för utvärdering, redovisar minskad dödlighet i bröstcancer bland 50–69 år gamla kvinnor [8].

Viktigt att delta

Resultaten av bröstcancerforskningen i Sverige ger ett enkelt och tydligt budskap till enskilda kvinnor och beslutsfattare världen över: endast deltagande i mammografisk screening och operation i tidigt stadium har väsentlig betydelse för utgången. Kvinnor kan göra relativt litet för att minska sin risk; de kan inte ändra sina arvsanlag, åldern vid menarche etc, och de har endast begränsade möjligheter att ändra vanor som kan påverka risken för bröstcancer. Ett beslut kan emellertid minska risken att dö av bröstcancer med nära 50 procent och det är valet att regelbundet delta i mammografisk hälsokontroll.

Storbritannien och Danmark

Storbritannien har tidigare haft den högsta dödligheten i bröstcancer i Europa. Tio år efter det att man infört screening med mammografi i hela landet har dödligheten i sjukdomen sjunkit kraftigt.

Danmark, där screeningen introducerats långsamt och mött åtskilligt motstånd, har nu Europas högsta dödlighet i bröstcancer. Det finns inga tecken på att behandlingen är annorlunda i Danmark än i Sverige eller Storbritannien, men

Deltagande i screening med mammografi orsakar åtminstone en 50-procentig minskning av antalet dödsfall i bröstcancer i Sverige. Få prestationer i cancerforskningen kan mäta sig med detta resultat.

tyvärr är det tydligt att screening med mammografi når endast en minoritet av danska kvinnor.

En vetenskaplig skandal

De som kritiserar hälsokontroll med mammografi för att upptäckta bröstcancer är sällan experter på screeningen och har ofta inte heller någon professionell erfarenhet av att diagnostisera eller behandla bröstsjukdomar. Experterna inom fältet finner därför lätt brister i kritikernas metoder, resultat och slutsatser.

Ett aktuellt exempel är diskussionen om rapporter från internmedicinaren P Gøtzsche och biostatistikern O Olsen vid det nordiska Cochrane-centrumet i Köpenhamn. Deras första artikel i *Lancet* [10] kritiserades skarpt av bl a ledarskribenter i *Lancet* och *Journal of Medical Screening* [10–12].

Nyligen har de, utan att ta hänsyn till tidigare kritik, återkommit med en mer omfattande litteraturoversikt, som referenterna i Cochrane Collaborations bröstcancergrupp inte var redo att publicera i Cochrane Library utan förändringar. Den viktigaste ändringen gruppen krävde var att följande slutsats skulle läggas till i sammanfattningen: »If data from all eligible trials (excluding flawed studies) are considered then the relative risk for breast cancer mortality after 13 years is 0.80 (95 % CI 0.71–0.89)«. Detta tillägg finns i den rapport som Cochrane Library publicerat [13].

Redaktören för *Lancet* gick emellertid emot referentgruppen och publicerade den ursprungliga översikten på Internet utan ändringar [14]. I en ledare hävdade han att Cochranes referentsystem »erodes the academic freedom of these investigators» [15]. Det är ett otroligt påstående! Kan vi alla använda detta ar-

gument nästa gång vi sänder in en artikel till en medicinsk tidskrift och redaktören ber oss revidera?

I massmedierna refererades i regel *Lancet* utan att det framgick att tidskriften inte publicerat en Cochrane-rapport, utan en översikt som refuserats av Cochrane Collaboration. Enligt den godkända rapportens sammanfattning minskar mammografisk screening dödligheten i bröstcancer, enligt *Lancet*-versionen är det tvärtom.

Gøtzsche och Olsen har underkänt de flesta studierna enligt kriterier som de själva uppfunnit och som jag anser att de ändå inte tillämpat utan bias. De accepterar endast data från studier som inte har visat någon statistiskt signifikant minskning av dödligheten i bröstcancer. (Dessa, »The two best trials», anser de dock ge endast »medium-quality data».)

Deras uppenbarligen felaktiga slutsats är att mammografisk screening inte minskar dödligheten i bröstcancer utan att den ökar totaldödligheten, ökar antalet operationer och mastektomier samt att strålbehandling vid bröstcancer ökar dödligheten totalt.

Vad kan vi lära av debatten?

Sammanfattningsvis har de vetenskapliga studierna övertygande visat det som kvinnor alltid förstått, nämligen att små brösttumörer sällan dödar, att stora ofta gör det, och att mycket stora cancer-tumörer vanligen dödar. Tack vare forskningen i Sverige vet vi att bröstcancerens naturalhistoria kan hejdas. När den hejdas har signifikant betydelse för utgången.

Det krävs emellertid expertis för att tolka studierna. Randomiserade kontrollerade undersökningar mäter effekten av inbjudan till hälsokontrollen, inte effekten av att delta. Resultaten försvagas av att en del inbjudna kvinnor inte möter upp, medan andra som inte erbjudits screening ändå undersöks med mammografi [16].

Deltagande i screening med mammografi åstadkommer åtminstone en 50-procentig minskning av antalet dödsfall i bröstcancer i Sverige. Få prestationer i cancerforskningen kan mäta sig med detta resultat.

Referenser

1. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971;215:1777–85.
2. Lundgren B, Jakobsson S. Single view mammography: a simple and efficient approach to breast cancer screening. *Cancer* 1976;38:1124–9.
3. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: over-

view of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-8.

4. Tabar L, Dean PB, Kaufman CS, Duffy SW, Chen HH. A new era in the diagnosis of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Amer* 2000;9:233-77.
5. Gelig Thurfjell M. Aspects in mammographic screening. Detection, prediction, recurrence and prognosis [dissertation]. Uppsala: University of Uppsala, 2001.
6. Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-31.
7. Cady B, Michelson JS. The life-sparing potential of mammographic screening. *Cancer* 2001;91:1699-703.
8. Jonsson H, Nyström L, Tornberg S, Lenner P. Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: effects on mortality from breast cancer. *J Med Screen* 2001;8:152-60.
9. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34.
10. de Koning HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet* 2000;355:80-1.
11. Wald N. Populist instead of professional. *J Med Screen* 2000;7:1.
12. Dean PB. Final comment. The articles by Gøtzsche and Olsen are not official Cochrane reviews and lack scientific merit. *Läkartidningen* 2000;97:3106.
13. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2001*. Oxford, Update Software.
14. Olsen O, Gøtzsche PC. Systematic review of screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001 (<http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf>).
15. Horton R. Screening mammography – an overview revisited. *Lancet* 2001;358:1284-5.
16. Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 1998;51:81-91.

För och emot en »kulknapp«

■ I *Läkartidningen* 42/01 (sidan 4601) har Tomas Gejrot tagit upp frågan om Karl XII:s död. Detta med anledning av nu pågående DNA-analyser på den i Varberg förvarade sk kulknappen. Den knapp som många menat var Karl XII:s dödsbula.

I 47/01 (sidan 5399) får Gejrot ett ironiskt svar av Bror Gårdelöf. Gårdelöf argumenterar utifrån en 1988 publicerad artikel som historikern Peter Englund yttrat sig positivt om. Gårdelöf har dock inte gjort sig besväret att undersöka Gejrots referens till min licentiatavhandling i historia. Därför finner jag det nödvändigt med några korta kommentarer.

Några motargument

I »Mysteriet Karl XII:s död« behandlar jag Gårdelöfs återopade artikel. På punkt efter punkt menar jag mig ha vederlagt densamma. Några huvudpunkter:

- Eftersom inga blyfragment återfunns i Karl XII:s skalle, men däremot i hans skottskadade fot, bör kulan ha varit av annat material [1-3].
- Järnkulor användes ej i muskötter men väl i kartescher. Kartescher är en sorts hagelskott som avfyrades med kanoner. Dödsbula bör ha haft en diameter på ca 19,5 mm. Så små järnkulor kunde dock sannolikt inte tillverkas vid den här tiden. I varje fall finns inga belägg för detta.
- Kartescher användes företrädesvis mot trupp på nära håll. Skottvidden för de minsta kartescherorna anges normalt till 225 m. Till fortet Overberg, som i Gårdelöfs artikel anges vara utgångspunkt för en dödande karteschula, är det dock över 600 m! I min avhandling har jag dessutom argumenterat för att de svenska löpgravarna kan ha legat ännu längre bort.
- I förteckningar över ammunitionsförbrukningen vid Fredrikstens fästning finns över huvud taget inga små kartescher upptagna.
- Kulknappen i Varberg är en mäsingsmantlad blykula med rätt dimension för att kunna vara dödsbula.

Troligen en specialprojektil

Efter att ha vägt för och emot olika alternativ avslutar jag min avhandling på följande sätt: »Den enda återstående möjligheten tycks vara en specialprojektil avskjuten med musköt. En specialprojektil innebär med nästan 100 procents säkerhet mord.

Den enda hittills presenterade specialprojektilen är den sk kulknappen på Varbergs museum. Denna kan dock i nu-

Karl XII och den berömda kulknappen.

läget varken bevisas eller motbevisas vara dödsbula« [4].

1998 publicerade så danska rättsmedicinare uppgifter som i allt väsentligt styrker mordteorin. Efter att ha granskat röntgenbilder från 1917 års likbesiktning konstaterar de:

»Forløbet af frakturlinierne peger på en skudretning fra venstre mod højre. Røntgenbilledet støtter også konklusionerne af tidligere undersøgelser, nemlig at der var blevet anvendt et projektil, der enten var af et andet metal end bly eller var kappebeklædt. Skaderne på kraniet tyder stærkt på et skud på kort afstand. Vi konkluderer derfor, at Karl XII højst sandsynligt blev skudt med et specialprojektil af en af sine egne mænd« [5].

Om DNA-rester från Karl XII kan påträffas på kulknappen så stärker detta givetvis kraftfullt både mordteorin och kulknappsteorin. Frågor kring mördare och motiv kommer givetvis att återstå. Dessa får dock anstå till en annan artikel.

Rolf Uppström

fil lic, Göteborg
uppstrom@swipnet.se

Referenser

1. Clason S. Banesårets vittnesbörd om kulan. I: *Sandklef A m fl. Carl XII:s död*. Stockholm; Bonniers, 1940.
2. Clason S. Gåtan från Fredrikshald: fakta kring Karl XII:s banesår. Stockholm: Wahlström & Widstrand, 1941
3. Klason T. Sur la blessure mortelle de Charles XII et sur les blessures par de balles plomb. *Acta radiologica*, vol XXV, 1944.
4. Uppström R. Mysteriet Karl XII:s död [dissertation]. Göteborg: Historiska institutonen, 1994: 134.
5. Hougen HP, Munck O. Karl XII:s död – en rettsmedicinsk vurdering. *Nordisk rettsmedisin*, volum 4, nr 2/1998.