

Hans-Olov Adami, professor, institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska institutet, Stockholm
Sven Britton, professor, infektionsmedicinska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Stefan Einhorn, professor, prefekt vid institutionen för onkologi–patologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Anders Ekblom, professor, enheten för klinisk epidemiologi, institutionen för medicin, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Hans Fredlund, docent, samordnare för Läkardagarna, mikrobiologiska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro
Ulf Tidefelt, docent, ordförande i programgruppen, medicinska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro

Prevention och tidigdiagnostik av cancer Vad vet vi? Vad tror vi? Vad gör vi?

Referat från Läkardagarna i Örebro

■ Läkardagarna i Örebro är ett årligt återkommande arrangemang i samarbete mellan Örebro läkarsällskap och Svenska Läkaresällskapet. Avsikten är att samla de främsta experterna i landet för att brett belysa ett aktuellt tema. Målgruppen är primärvården samt angränsande områden, vilka varierar beroende på ämnet. Ända sedan starten 1981 förbereds kursen enligt en arbetsmodell som syftar till att tillförsäkra det breda perspektivet. När ämnet är valt tillsätts en programgrupp som under mer än ett år planerar innehållet, kontakter experterna och formulerar frågor som man vill ha besvarade inom varje presentation. Experternas bidrag med svar på dessa frågor sammanställs sedan i en kursbok som finns färdig till kursen. Kursen finansieras helt av kursavgifter och ideellt arbete och är helt fri från sponsring från t ex läkemedelsindustrin.

Samma ämne som för 20 år sedan

Ämnet för Läkardagarna år 2000, »Prevention och tidigdiagnostik av cancer«, var detsamma som när Läkardagarna hölls för första gången för 20 år sedan. Ämnet är minst lika aktuellt nu som då. Hur mycket har egentligen hänt under dessa 20 år? Larmrapporter om riskfaktorer avlöser varandra och följs av krav på åtgärder av olika slag från massmedierna, patientföreningar och intressegrupper. Risken är många gånger uppenbar att beslut som får stora medicinska, psykologiska och ekonomiska konsekvenser fattas mer på känslomässiga än vetenskapliga grunder. Men även vetenskapen har sina brister, och det finns säkert situationer där något måste göras även när grunden endast är en misstanke. Vem bär ansvaret? Samhället? Sjukvården? Individen? Detta är exempel på frågor som diskuterades under kursen.

Under de två kursdagarna diskuterades bl a riskfaktorer med tonvikt på miljö- och livsstilsfrågor, metodologiska, ekonomiska och psykologiska aspekter på screening, basala biologiska faktorer och etiska aspekter liksom primärvårdens dilemma. Vi väljer att här referera några fristående bidrag

SAMMANFATTAT

Vår kunskap om hur cancer uppstår har ökat enormt under de senaste decennierna. Förhoppningsvis kommer detta att inom en inte alltför avlägsen framtid avspeglar sig i motsvarande framsteg när det gäller behandling av cancer.

Hög födelsevikt har visat ett svagt men reproducerbart samband med en ökad risk för bröst-, prostata- och testikelcancer.

Det finns ett klart samband mellan cervix- och levercancer och infektion med papilloma- respektive hepatit B-virus. Även för vissa andra cancerformer finns idag misstanke om att infektioner kan bidra till genesen.

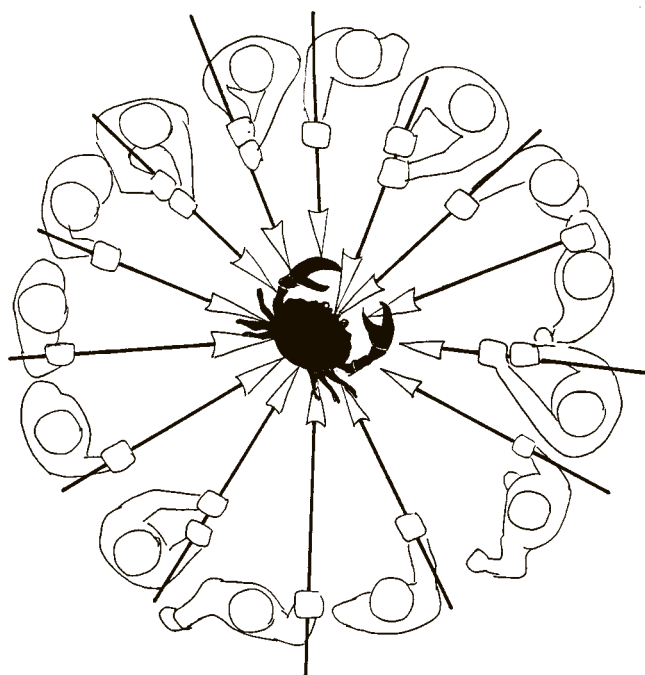
Screening för cancersjukdomar är ett angeläget men mycket komplicerat fält. Vetenskapligt stöd för minskad mortalitet till följd av screening finns idag för cervixcancer, bröstcancer och koloncancer.

som speglar ämnet i stort eller tar upp aspekter som inte är så allmänt kända.

■ Vad är cancer?

Cancer är inget nytt problem, det förekommer såväl bland alla slags djur som bland växter. Cancer förekommer över hela världen, i alla åldrar och i alla kroppens delar. Det är helt enkelt så att där det finns flercelliga organismer, där finns det också cancer.

Trots att cancer är en vanlig grupp av sjukdomar är det inte



Vinjett för Läkardagarna i Örebro år 2000. Illustrationen är tecknad av Bengt Wadman.

förrän under de senaste två decennierna som vi har förstått de grundläggande principerna för hur cancer uppkommer. Vi börjar äntligen förstå processen från den första skadan i den normala cellen till dess patienten söker läkare för sina cancerrelaterade symtom.

Utvecklingen mot en malign tumörsjukdom påbörjas då en enda av kroppens cirka 50 miljarder celler förvandlas till en cancercell. Denna cancercell har ett antal karaktäristika som skiljer den från en normal cell. Dessa inbegriper:

- Okontrollerad och ofta för snabb celledelning
- Cellens inneboende förmåga att begå självmord (apoptos) är satt ur spel
- Cellens normala åldrande är satt ur spel
- Bristande respekt för omgivande celler och vävnader
- Metastaseringsförmåga

Skador i de cancerrelaterade generna

Vad är det som leder fram till denna förvandling av en frisk cell till en cancercell? Man räknar idag med att det finns cirka 100 000 gener i cellens DNA. Det har visat sig att skador i specifika gener kan leda till att den friska cellen förvandlas till en cancercell. Dessa cancerrelaterade gener bedöms vara några hundra till antalet och kan delas in i grupper efter sina egenskaper:

- Onkogener, som ofta har till funktion att accelerera celledelningen
- Tumörsuppressorgener, som normalt har till funktion att bromsa celledelningen
- Apoptosreglerande gener
- Gener som påverkar åldrande
- Metastaseringsgener
- Reparationsgener, som normalt ska förhindra permanenta skador i DNA

Det framgår av ovanstående att skador i specifika gener motsvarar de egenskaper som cancercellen utvecklar. I regel krävs det följaktligen skador i flera cancergener för att cancer

ska uppstå. Detta är anledningen till att cancerceller är relativt ovanliga trots att individen har så många celler.

I de flesta fall uppkommer skador i de cancerrelaterade generna under livets gång. Det förekommer också att skadorna uppkommer i könscellerna, varvid en ärftlig form av cancer uppträder. Ärftlig cancer ger i regel upphov till en kraftigt ökad risk för en eller enstaka cancerformer medan risken att utveckla andra tumörformer inte är förhöjd.

Processen inte helt kartlagd trots ökade kunskaper

Trots att vi idag vet en del om vilka genskador som orsakar cancer är processen inte helt kartlagd. Vidare är kunskapen om de cancerrelaterade genernas funktioner i cellen begränsad. Stora delar av den mänskliga arvsmassan har karaktäriserats. Denna kunskap är dock i vissa avseenden att jämföra med att läsa telefonkatalogen från en stad och därefter försöka dra slutsatser om hur staden är byggd, vem som känner vem, var människorna studerar och arbetar etc.

Ännu så länge har den explosionsartade kunskapsökningen med avseende på förståelsen av hur en normal cell förvandlas till en cancercell lett till mycket begränsade framsteg i behandlingen av cancer. När kunskapen om denna process blir tillräckligt djup ter det sig sannolikt att vi kommer att kunna utveckla nya behandlingskoncept som bygger på denna insikt. Detta hör framtiden till, och frågan är bara när framtiden är här.

Stefan Einhorn

II Fosterstadiets betydelse för framtida cancerrisk

År 1971 kom den första rapporten som beskrev förekomsten av klarcellsadenokarcinom i vagina hos unga kvinnor där det förelåg en säkerställd exponering av dietylsibestrol (DES) intrauterint. Dessa fynd visade att tidiga exponeringar kan vara avgörande för den framtida cancerrisken. 1990 föreslog Dimitrios Trichopoulos att fosterstadiet kunde vara av vikt även för andra cancerformer, särskilt bröstcancer. Den bärande tankegången var att denna cancerform, liksom prostata- och testikelcancer, är hormonberoende. Under fosterstadiet är exponeringen för vissa hormoner, såsom östrogen, upp till tio gånger högre för kvinnor och 100 gånger högre för män än senare under livet. Det föreligger stora variationer i hormonnivåer mellan graviditeter. Dessa nivåer kan påverkas av yttre faktorer såsom diet. Östrogener och deras metaboliter har angetts ha en direkt mutagen effekt. En ökad tillväxt in utero medierad av graviditetshormoner leder till ett ökat antal celledelningar och kan därmed öka risken för malign transformering och även leda till ett större antal celler i målorganet, dvs fler celler »at risk«.

Förändringar av hormonella exponeringar in utero över tid i populationen sekundärt till dietära förändringar skulle därför kunna förklara den ökande incidens som vi för närvarande ser i bröst-, prostata- och testikelcancer. Djurstudier har även visat att avkomma till mödrar som utfordrats med mycket fettrik kost under graviditeten har en högre bröstcancerincidens än avkomma till mödrar som fått normalkost.

Svensk registrering har möjliggjort fall-kontrollstudier

Sverige är med sina befolkningsregister, välsköta arkiv och sin fullständiga cancerregistrering ett av få länder där denna hypotes har kunnat testas. Detta har genomförts i s k fall-kontrollstudier, där fall utgörs av patienter med någon av ovanstående cancerformer identifierade genom det svenska cancerregistret, och kontroller utgörs av individer utan cancerdiagnos födda samma år och på samma förlösningssenheter som fallen. Man kan på detta sätt studera födelsevikt och andra parametrar under graviditetsförloppet och deras betydelse

delse för den framtida cancerrisken. Dessa studier har visat på ett svagt samband mellan ökad födelsevikt och en ökad risk för bröstcancer, resultat som sedan har kunnat reproduceras i andra populationer utanför Sverige. Till yttermera visso har preklampsi, ett tillstånd med dålig placentafunction och därigenom låga östrogennivåer, visat sig vara skyddande för avkomman vad gäller bröstcancer. Likartade fynd vad gäller födelsevikt har kunnat visas för såväl prostata- som testikelcancer, även dessa fynd har kunnat reproduceras i andra populationer. För prostatacancer har man dessutom som för bröstcancer kunnat visa att preklampsi tycks vara skyddande för avkomman.

Anders Ekblom

II Infektion och tumörer

Enligt vissa bedömningar är ca 20 procent av alla tumörer infektionsorsakade, eller rättare, det ingår en infektionskomponent i tumörumvandlingen. De här tumörformerna, som har cervixcancer, levercancer, magcancer, vissa lymfom och leukemier som huvudgrupper, är generellt vanligare i de folkrika låginkomstländerna än i i-världen.

Det första sambandet mellan ett virus och en tumör (sarkom) klargjordes av Peyton Rous vid Rockefeller-institutet i New York redan 1916 då han kunde överföra tumörer mellan höns med cellfria extrakt. Men det var en upptäckt som hade svårt att få genomslag i forskarvärlden, och först 50 år senare fick han Nobelpriset i medicin för denna upptäckt. Det tumörframkallande ämnet i extrakten visade sig vara ett virus, benämnt Rous sarkomvirus.

Cervix-, lever- och magcancer visar samband med infektion

Tumörvirus, av vilka det nu finns många och flertalet specifika för vissa djurslag, orsakar tumörumvandling genom att i sin målcell påverka onkogener eller gener som reglerar onkogenerna, vilket leder till ohämmad celltillväxt.

Epidemiologiskt finns de klaraste sambanden mellan virusinfektion och tumör för cervix- respektive levercancer. De få kvinnor som inte kan kupa en papillomavirusinfektion, vilken överförs sexuellt, har en många hundra gånger ökad benägenhet att utveckla cervixcancer, förutsatt att vårtvirusen är en av dem som orsakar cancer. Således finns minst ett element hos mottagaren såväl som hos virus som är nödvändigt för att tumören skall uppstå. Ett gammalt välkänt epidemiologiskt faktum är att kvinnor som aldrig haft samlag (exempelvis nunnor) inte utvecklar cervixcancer. Vårtvirusinfektioner ger också tumör i betydligt lägre frekvens hos män (peniscancer), så sannolikt finns även en hormonell komponent i tumörumvandlingen, något som är väl känt från den experimentella bröstcancerforskningen. (Hos gnagare finns ett bröstcancervirus identifierat, s k Bittnervirus, men ett eventuellt sådant hos människan har hittills gäckat humanforskarna.) På flera håll i världen, bl a i Sverige, tar man nu fram vacciner mot de vanligaste tumorigena vårtvirusstammarna med syftet att förebygga cervixcancer. Resultat från dessa studier är nog att vänta redan inom fem år.

När det gäller levercancer finns redan resultat från förebyggande behandling. Denna elaktartade cancerform uppstår så gott som uteslutande i en lever som företecken på kronisk hepatit B-infektion. Det direkta molekylära sambandet mellan dessa DNA-virus och cancerumvandlingen är ännu inte klarlagt i detalj, men man har inte väntat på det utan i stället vaccinerat mot hepatit B med ett komponentvaccin (delar av virus framställt med molekylärgenetisk metodik) och sedan följt tumörutvecklingen i förhållande till en icke vaccinerad grupp, tyvärr oftast en retrospektiv sådan. Men nu finns inget etiskt utrymme för en kontrollerad prospektiv studie, ef-

tersom den elaktartade barnform av denna tumör som finns framför allt i Sydostasien har minskat drastiskt genom massvaccinering av barn mot hepatit B. Det är de första exemplen på att vaccinering mot en mikroorganism kan minska eller kanske till och med utrota en tumörform.

Mycket talar för att den minskning av magcancer som vi har i stort sett generellt i den industrialiserade världen hänger samman med den minskade förekomst av *Helicobacter pylori*-infektion som den förbättrade vatten- och avloppshygienen lett till. Ett samband mellan kronisk *Helicobacter*-infektion och magcancer är mycket sannolikt om än inte lika glasklart som mellan papillomavirus och cervixcancer.

Påvisade samband ger hopp om effektiv prevention

Det är således fortsatt viktigt att leta efter ett samband mellan en mikroorganism och olika tumörformer, eftersom ett sådant samband kan ge förutsättning för en effektiv prevention med vaccination. Nya molekylärgenetiska metoder har givit oss möjlighet att spåra icke arteget DNA i våra vävnader, varför även för oss ännu okända mikroorganismer kanske kommer att kunna knytas till tumörer. Ännu så länge känner vi kanske bara till 10 procent av alla mikroorganismer vi omges av, och det vore väl otroligt om det inte bland de många okända funnes några ytterligare som var tumörframkallande.

Sven Britton

II Screening vid cancersjukdomar

Det övergripande målet för all cancerscreening är att minska insjuknande, lidande och död i förtid. Föreställningen att screening är till nytta för den enskilde individen grundar sig på endera av två grundläggande hypoteser. Enligt den ena kan sjukdom upptäckas och elimineras i sina förstadier. Det bästa exemplet är gynekologisk hälsokontroll, vars betydande gynnsamma effekt uppnås genom eliminering av förstadier till invasiv cancer (cancer in situ), av vilka 10–15 procent annars skulle ha utvecklats till en invasiv cancer. Ett annat aktuellt exempel är kolonpolyper som kan upptäckas och elimineras genom endoskopisk undersökning.

Enligt den andra hypotesen genomgår invasiva cancrar ett presymtomatiskt förlopp där de är möjliga att upptäcka genom screeningstest. Om en väsentlig andel av tumörerna under detta förlopp övergår från att vara lokaliserade och därmed kurabla till att vara metastaserande och inkurabla bör en screeningintervention medföra sänkt mortalitet. Mammografisk hälsokontroll mot bröstcancer är det mest uppenbara framgångsrika exemplet på riktigheten i denna hypotes. Samtidigt illustrerar bakslagen med screeningförsök mot lungcancer att hypotesen inte äger allmän giltighet utan måste prövas individuellt för varje cancerform och för varje screeningstest.

Underskattade problem med cancerscreening

För den verksam kliniker har cancerscreening – och även screening mot icke-maligna sjukdomar – en intuitiv attraktion; i klinisk praxis är det så uppenbart att patienter som söker tidigt i sjukdomsförloppet har större chans till bot än de som söker i avancerade stadier. I verkligheten är cancerscreening ett mycket komplicerat företag med betydande och ofta underskattade etiska och metodologiska problem. Redan tidigt nåddes enighet om att kraven på dokumenterad nytta måste ställas högre när man intervenerar i en frisk befolkning än när man som doktor konsulteras av symptomatiska patienter som måste bistås på bästa sätt även när det vetenskapliga underlaget är begränsat. De metodologiska aspekterna på cancerscreening är mångfasetterade. Men i centrum står dels

screeningstestets egenskaper, dels olika systematiska fel som samtliga tenderar att vilseleda oss så att screeningens nytta överskattas. Dessa systematiska fel får i sin tur konsekvenser för hur effekten av screening kan dokumenteras på ett tillförlitligt sätt.

Ideal diagnosmetod saknas

Kraven på ett screeningtest skiljer sig delvis från kraven på diagnostiska test som används i klinisk praxis. Ett primärt krav för patienter som söker vård är att det diagnostiska testet identifierar sjuka patienter med hög känslighet, dvs hög sensitivitet. Utmaningen i den kliniska situationen är sålunda att inte förbise sjukdom. Det diagnostiska testets specificitet, dvs dess förmåga att utesluta sjukdom när sådan inte föreligger, är relativt sett av mindre betydelse, eftersom falskt positiva fynd ofta kan hanteras genom kompletterande information från laboratorietest, klinisk undersökning, anamnes etc. När det gäller ett screeningtest träder specificiteten i förgrunden, eftersom den helt dominerande andelen av samtliga individer som kallas till undersökning, ofta 98–99 procent, inte har den sjukdom man vill upptäcka. Låg specificitet leder sålunda till en oacceptabel mängd falskt positiva fynd. Detta kommer i sin tur att medföra att den totala andelen sjuka bland dem som har ett positivt test, det s k positiva prediktiva värdet, blir liten. Falskt positiva test har en rad negativa konsekvenser, eftersom de kräver kompletterande diagnostik och ofta förorsakar betydande oro innan sjukdom definitivt utesluts. I många screeningssammanhang är det svårt eller omöjligt att säkert fastställa sensitivitet och specificitet. Problemet hänger samman med att sjukdomens sanna prevalens inte kan bestämmas, dvs det finns ingen diagnosmetod som utgör »golden standard«. Detta problem är för närvarande högaktuellt när det gäller screening mot prostatacancer med PSA.

Metodproblem vid utvärdering av screening

När det gäller utvärdering av screening kan metodproblem uppstå på grund av »lead time« (den tid diagnosen tidigare läggs jämfört med vad som skulle skett i frånvaro av screening), »length bias« (dvs det faktum att sannolikheten att en tumör upptäcks vid en screeningundersökning är direkt proportionell mot längden på det upptäckbara prekliniska förloppet, dvs mot tumörens tillväxthastighet) samt genom överdiagnostik av icke-letala tumörer som kanske i frånvaro av screening aldrig skulle ha progredierat till klinisk cancer.

Det förtjänar framhållas att även om en screeningintervention framgångsrikt reducerar dödligheten i den aktuella tumörformen innebär detta ingalunda att alla drabbade patienter har nytta av interventionen; överlevnaden kan vara relativt gynnsam även utan screening, och en väsentlig andel av patienterna skulle sålunda ha kurerats även efter klinisk diagnos. Därutöver finns en grupp patienter som dör i sin sjukdom trots screeningupptäckt; ingen känd screeningmetod har kunnat eliminera mortaliteten helt.

Det råder nu stor, för att inte säga total, enighet om att randomiserade studier med mortalitet som slutpunkt är det mest tillförlitliga sättet att dokumentera nyttan av en screeningintervention. Om dess syfte är att eliminera förstadiet till sjukdom – till exempel den gynekologiska hälsokontrollen mot livmoderhalscancer – är även incidens ett tillförlitligt effektmått. Under senare år har man också förfinat metodiken för att använda observationella, epidemiologiska studier i syfte att kvantifiera nyttan med screening. Sådana studier kan ge tillförlitliga resultat, men de är komplicerade och metodologiskt avancerade och bör därför användas med urskilning. I många sammanhang ser man fortfarande uppgifter om antal upptäckta cancerfall, om överlevnad och förändringar i

stadieindelning användas som belägg för screeningeffekt. Sådana effektmått ger emellertid ingen information.

Vissa vetenskapliga belägg för minskad mortalitet

De vetenskapliga belägen för att screening minskar mortalitet kan för närvarande anses övertygande när det gäller cervixcancer genom cytologisk upptäckt av cancer in situ, bröstcancer genom mammografi och koloncancer genom upptäckt av tidig cancer och/eller av polyper vid endoskopisk undersökning eller test av blod i faeces. Effekten av den omfattande gynekologiska hälsokontroll som började införas under 1960-talet har länge varit uppenbar i den svenska cancerstatistiken. När det gäller mammografi, som infördes brett i befolkningen först under 1980- och 1990-talet, kan vi sannolikt nu se de första tecknen i de län där verksamheten varit mest omfattande. Screening mot koloncancer har inte haft tillräcklig utbredning i befolkningen för att kunna sätta övertygande spår i den nationella cancerstatistiken.

Hans-Olov Adami

II Läkardagarna år 2001

Läkardagarna år 2001 handlade om infektionernas betydelse i samhället och hade titeln »Nya infektioner – gamla sjukdomar – ny behandling«. Då behandlades förändringar av infektionsepidemiologin samt mer specifikt problematiken kring t ex Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, fästingburna infektioner och vaccinationer.

SUMMARY

Prevention and early diagnosis of cancer
What do we know? What do we believe?
What do we do? Report from Läkardagarna
(physician days) in Örebro

Hans-Olov Adami, Sven Britton, Stefan Einhorn, Anders Ekblom, Hans Fredlund, Ulf Tidefelt

Läkartidningen 2001; 98:2931-4

Läkardagarna (physician days) in Örebro is an annual course arranged by the Örebro Society of Medicine in collaboration with The Swedish Society of Medicine. In the year 2000 the title was »Prevention and early diagnosis of cancer. What do we know? What do we believe? What do we do?« With general practitioners as the target audience, the course covered basic biological science, risk factors, screening, ethical questions and the general practitioner's dilemma. This article reviews four selected contributions: 1) What is cancer? 2) Possible importance of the fetal stage for later risk of cancer; 3) Infections as a cause of cancer; and 4) Screening for cancer.

Correspondence: Ulf Tidefelt, Dept of Medicine, Regionsjukhuset, SE-70185 Örebro, Sweden e-mail ulf.tidefelt@orebroll.se