

Screening for livmorhalskreft

– fastlegenes viktigste screening

■ SVEINUNG WERGELAND SØRBYE

• overlege, klinisk patologi,
Universitetssykehuset Nord-Norge

PEDER HALVORSEN

• fastlege i Alta kommune og forsker,
Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i
Tromsø

IVAR SØNBØ KRISTIANSEN

• professor ved Avdeling for helseledelse
og helseøkonomi, Universitetet i Oslo

Livmorhalskreft er globalt den tredje vanligste kreftform blant kvinner. Den er nr. 13 i forekomst i Norge med 295 nye tilfeller av kreft i 2009 da antall dødsfall var 73 (1). Den gresk-amerikanske legen Georgios Papanicolaou foreslo i 1928 at man kunne påvise kreftforstadier i avskrap fra livmorhalsen («Pap-smear»), og på 1950-tallet kom metoden i alminnelig bruk. I det følgende kaller vi undersøkelsen celleprøve. I 1983 påviste zur Hausen at livmorhalskreft skyldes infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Av i alt over 200 HPV-typer antas 12–14 typer å kunne forårsake livmorhalskreft, mens andre kan gi genitale eller andre vorter (2). HPV overføres lett fra person til person ved seksuell og annen kontakt. Det antas at HPV også kan være årsak til kreft i vagina, vulva, penis, anus, munnhule og svelg. I de første årene etter seksuell debut påvises HPV i vagina hos 15–20 prosent av kvinner. Det finnes lite norske data, men man kan anta at åtte prosent er smittet av HPV i 35-årsalderen og at andelen deretter synker gradvis (2). De fleste tilfeller av HPV-smitte forsvinner etter 6–24 måneder, og sannsynligheten for å være smittet én eller flere ganger i løpet av livet antas å være minst 75 prosent (3). Rundt 10 prosent av smittetilfeller, særlig for type 16 og 18, varer i årevis og kan forårsake utvikling av *cellulær intraepitelial neoplasi* (såkalt CIN) som kan utvikle seg videre til invasiv livmorhalskreft. CIN graderes fra CIN1 til CIN3, og sistnevnte er den mest alvorlige form.

Det norske screeningprogrammet

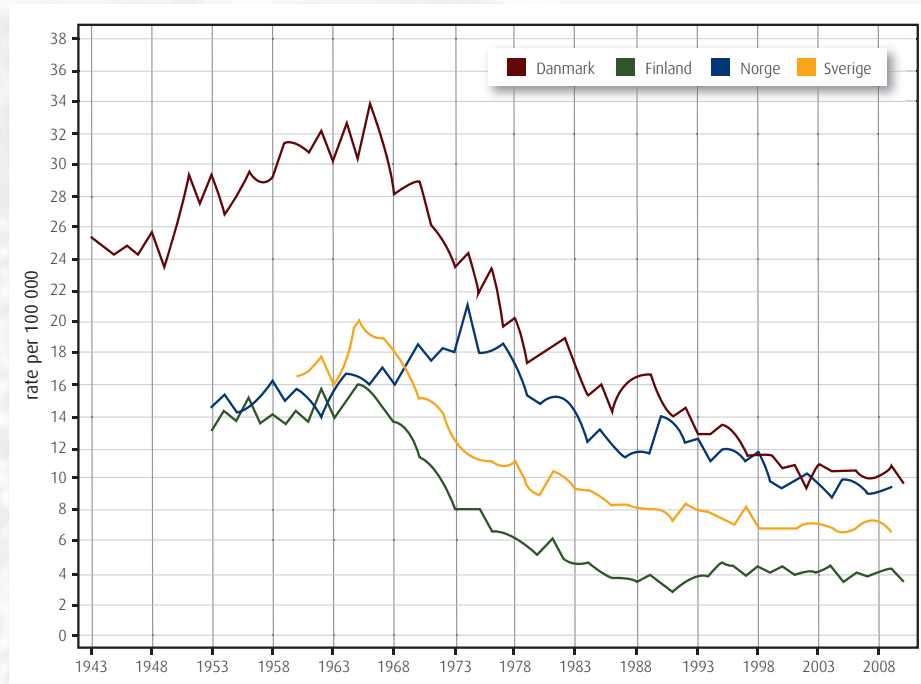
I Norge har vi et nasjonalt screeningprogram under ledelse av Kreftregisteret: Masseundersøkelsen for livmorhalskreft. Alle kvinner

Tidlig på 90-tallet møter «Eva» til screening for livmorhalskreft. Prøven viser lavgradige celleforandringer. Oppfølging i henhold til retningslinjer medfører at «Eva» de neste 18 årene får utført til sammen 16 nye celleprøver og 7 biopsier (TABELL 1). Etter innføring av HPV-testing viser celleprøven lavgradige celleforandringer og positiv HPV-test. Biopsi viser nå CIN 2, og «Eva» blir konisert. Histologisk undersøkelse av resektatet viser invasiv cervixcancer, og «Eva» blir hysterektomert.

mellom 25–69 år anbefales å ta celleprøve hvert tredje år. Årlig blir det tatt 430 000 celleprøver (4). De fleste kvinner får beskjed om at celleprøven er normal. Noen får beskjed som at det foreligger usikre eller lavgradige celleforandringer (såkalt ASC-US, LSIL) og anbefales å møte til kontroll etter 6–12 måneder. Andre får beskjed om at det foreligger høygradige celleforandringer (såkalt HSIL) som følges opp med gynekologisk undersøkelse (kolposkopi) og vevsprøve (biopsi). Dersom biopsien bekrefter høygradige celleforandringer, blir disse fjernet kirurgisk ved hjelp av konisering der en liten del av livmortappen opereres vekk.

Av alle kvinner som fikk tatt celleprøve i 2011 hadde 91,3 prosent normal celleprøve, 3,9 prosent lavgradige celleforandringer, 1,2 prosent høygradige celleforandringer og 3,4 prosent uegnet celleprøve (TABELL 1). Dette innebærer at det årlig er ca 13 000 kvinner som blir anbefalt ny prøve fordi den første var teknisk utilfredsstillende, mens ca 17 000 kvinner skal følges opp for lavgradige celleforandringer. Kreftregisteret anbefaler at disse følges opp med ny celleprøve og HPV-test etter 6–12 måneder. Ca. 11 000 av disse (60–70 prosent) får utført HPV-test mens resten enten faller ut av oppfølging eller blir fulgt opp med celle-

FIGUR 1. Aldersjustert incidens i Norden av livmorhalskreft 1953–2008.



Livmorhalskreft Screeningoppgave?

prøve alene. Blant de 11 000 som får tatt HPV-test, er det 4400 (40 prosent) som har positiv test, og disse skal henvises til kolposkopi/biopsi (5). Studier viser at ca 30 prosent av kvinner med behandlingskrevende celleforandringer har negativ biopsi ved første undersøkelse (6). Derfor anbefales at også kvinner med negativ biopsi følges opp med ny celleprøve og HPV-test etter 6–12 måneder.

Rundt 3200 kvinner får bekreftet høygradige celleforandringer ved histologisk prøve og blir behandlet med konisering (4). Dette vil i 90 prosent av tilfellene fjerne celleforandringene, men rundt 10 prosent vil få residiv eller utvikle nye celleforandringer etter konisering. Kvinner som er konisert bør dermed også følges opp. I praksis blir derfor alle de ca. 10 000 kvinnene som årlig henvises til kolposkopi/biopsi anbefalt oppfølging.

Ca 60 prosent av 25–69 år gamle kvinner følger anbefalingen om celleprøve hvert tredje år. Andel kvinner med celleprøve stiger til 75 prosent etter en påminnelse fire år etter forrige celleprøve, og til 80 prosent etter ytterligere én påminnelse etter fem år. Av kvinner med celleprøve som viser høygradige forandringer er det ca 35 prosent som ikke har fått tatt anbefalt biopsi innen 6 måneder (4). Av kvinner med lavgradige celleforandringer er det bare 60–70 prosent som får utført HPV-test slik retningslinjene anbefaler (5). Screeningprogrammet preges i det hele tatt av at celleprøver, HPV-tester, kolposkopier, biopsier og endog konisering enten ikke blir utført eller blir utført senere enn retningslinjene tilsier.

Den aldersjusterte forekomst (incidens) av livmorhalskreft har sunket betydelig fra 1975, og reduksjonen har fortsatt etter screening kom i organiserte former i 1995 (FIGUR 1), men har økt noe de aller seneste år. Innføringen av organisert screening i 1995 førte til færre celleprøver totalt ved at unge kvinner ikke lenger gikk til årlig celleprøve, men dekningsgraden blant de eldre økte (4).

Mange laboratorier har byttet ut vanlig konvensjonell celleprøve med utstryk på glassplate («Pap-smear») med væskebasert prøve (ThinPrep). Prøven blir tatt med spatel og børste, men i stedet for at prøvematerialet strykes ut på et glass og sprayfikseres, røres den ut i et medium slik at cellene blir bedre bevart. I laboratoriet brukes en maskin til å

OM SCREENINGPROGRAMMET	TALL	KOMMENTAR
Årlig antall celleprøver	430 000	60–80 prosent av målgruppen deltar i screeningprogrammet etter en eller flere puringer
Årlig antall prøver som må følges opp pga. lavgradige celleforandringer	17 000	Ca 4 prosent av alle celleprøver. Følges opp med ny celleprøve og HPV-test etter 6–12 mnd.
Årlig antall prøver som må følges opp pga. høygradige celleforandringer	5000	Ca 1,2 prosent av alle celleprøver. Følges opp med kolposkopi og biopsi.
Årlig antall koniseringer	3200	Ca 50 prosent utføres på kvinner under 35 år.
FORDELER		
Redusert forekomst av livmorhalskreft	300–450 tilfeller forebygges per år	Basert på statistiske modeller og insidens blant uscreenede. Randomiserte studier med dødelighet som endepunkt mangler. Av pasienter som får cervixcancer dør 30 prosent av det.
Redusert bekymring ved negativ celleprøve	387 000 kvinner per år	Ca 90 prosent av alle celleprøver. Dette er bekymring som i hvert fall delvis er skapt av screeningprogrammet.
ULEMPER		
Ubehag ved gynekologisk undersøkelse	450 000 undersøkelser	Hvor mange som uteblir fra screening av den grunn er ukjent.
Falskt positiv prøve	21 500 kvinner per år	Bekymring/angst. Ubehag ved GU.
Falskt negativ prøve	150 kvinner per år	Falsk trygghet. Hvert år utvikler 150 kvinner livmorhalskreft til tross for deltakelse i screening.
Positiv HPV-prøve uten celleforandringer	3400 kvinner per år	Usikkerhet i parforhold. Hvordan skal de informeres?
Symptomer/ubehag ved kolposkopi/biopsi/konisering	15 000 prosedyrer	Smarter, blødning, infeksjonsrisiko. Langt de fleste koniseringer er unødvendige for å forebygge kreft.
Økt risiko for sen abort og prematur fødsel hos koniserte	17 prosent hos koniserte vs. 6 prosent hos ukoniserte	Basert på en norsk studie publisert i BMJ i 2008. Langt de fleste behandles som resultat av falskt positiv prøve.

TABELL 1. Fakta om screening for cervixcancer.

høste celler fra mediet og lage et avtrykk med celler i samme plan («mono-layer»). Cellene blir enklere å vurdere. Det er mulig å redusere mengde blod og bakterier fra prøven, og det er mulig å gjøre flere undersøkelser ved hjelp av samme prøve (immunfarging, HPV-testing og andre molekylære undersøkelser). Det var forventet at antall uegnede prøver ville reduseres ved bruk av væskebasert prøve. I stedet sees en

økning. Det var også forventet høyere sensitivitet ved bruk av væskebasert prøve, men studier viser at Pap-test og væskebasert prøve har omtrent samme sensitivitet.

Det norske screeningprogrammet har én styringsgruppe og flere rådgivningsgrupper. Styringsgruppen vurderer råd fra «Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelse mot livmorhalskreft». I tillegg finnes «Gruppe fremtid»

Desember 1993	LSIL
April 1994	LSIL
April 1994	Normal biopsi
August 1994	Normal cyt
Februar 1995	LSIL
August 1995	LSIL
August 1995	Biopsi CIN 1
November 1995	LSIL
November 1995	Normal biopsi
Mars 1996	LSIL
Juni 1996	Normal biopsi
Oktober 1996	Uegnet cyt
April 1997	Normal cyt
Juni 1999	Normal cyt
Mars 2004	ASC-US
September 2004	ASC-US
Januar 2005	LSIL
Juni 2005	ASC-H
August 2005	Biopsi CIN1
Mars 2010	ASC-H
April 2010	Normal biopsi
Desember 2010	ASC-H
Januar 2011	Normal biopsi
Juni 2011	ASC-H + HPV positiv
August 2011	Biopsi CIN2
September 2011	Konisert mSCC
November 2011	Hysterektomi CIN1

FORKORTelser: LSIL = lavgradig skvamøs intraepithelial lesjon (lettgradig celleforandringer i celleprøve), ASC-US = atypisk skvamøs celle av usikker betydning (usikker celleprøve), ASC-H = atypisk skvamøs celle kan ikke utelukke høygradig celleforandringer, mSCC = mikroinvasiv plateepitelkarsinom, CIN 1 = lett dysplasi i vevsprøve (tilsvarende LSIL), CIN 2 = moderat dysplasi i vevsprøve (tilsvarende HSIL)

TABELL 2. Eksempel på pasientforløp ved deltakelse i masseundersøkelse for livmorhalskreft.

som utreder fremtidens laboratoriestrukturer, og «Gruppe II» som utreder bruk av HPV-test i primærscreening. Primærleger er representert i Styringsgruppen (Christina Fredheim), Rådgivningsgruppen (Elise Klouman) og Gruppe II (Kari Hilde Juvkam).

Usikkerhet i testingen

Veien til forebygging av livmorhalskreft er brolagt med usikkerhet. Vurderingen av celleprøver varierer med den som mikroskoperer. Patologene kan både over- og underdiagnostisere CIN i biopsier (7). Vurdering av kolposkopiske funn varierer hos gynekologene (8), og risikoen for ikke å «treffe» den aktuelle lesjon med biopsitangen kan være betydelig (6). Selv om den histologiske diagnosen «alvorlig CIN»

(såkalt CIN2+) er korrekt, betyr det ikke at lesjonen vil utvikle seg til kreft. Studier tyder på at ca fem prosent av CIN2 og 10–30 prosent av CIN3 utvikler seg til kreft (9, 10). Hele screeningprogrammet er således basert på surrogatendepunkter sett i forhold til det vi ønsker å forebygge: invasiv kreft. I Norge gjøres ca 3200 koniseringer per år, men vi vet ikke hvor stor andel som representerer overbehandling. Kreftregisteret anslår at antallet overbehandling er ca 2200 basert på en eldre utenlandsk kilde, mens nyere norske data tyder på at antallet er høyere (11).

Vaksinering

HPV-vaksiner kan forebygge 90 prosent av høygradige celleforandringer forårsaket av HPV type 16 og 18, som er årsak til minst 70 prosent av livmorhalskreft i Norge (12). De kliniske studiene av HPV-vaksiner er foreløpig for kortvarige til at man kan si noe sikkert om effekt av vaksinering på livmorhalskreft, men simuleringstudier tyder på at HPV-vaksinering kan være mer effektivt enn screening. Siden HPV-vaksinen reduserer risiko for forstadier til kreft, er det naturlig å forvente at også risiko for kreft reduseres. Det er beregnet at vi med 80 prosent vaksinedekning i Norge kan halvere forekomsten av kreft i vaksinerte årskull. I tillegg til effekt på hver enkelt kvinne som tar vaksinen, er det forventet reduksjon i HPV-smitte hos menn og dermed indirekte reduksjon i HPV-smitte av ikke-vaksinerte kvinner på grunn av redusert smittepress (flokkimmunitet). Det er også dokumentert at HPV-vaksiner kan forebygge kjønnsvorter.

HPV-testing i fremtiden

Fordi HPV-smitte er en nødvendig betingelse for utvikling av livmorhalskreft, er testing for tilstedeværelse av HPV en aktuell metode som kan erstatte celleprøve i den primære screening. Dersom en kvinne er fri for genital HPV, er det lav risiko for at hun skal utvikle livmorhalskreft de neste 5–10 år. Det er utført sju store randomiserte studier der man har sammenlignet HPV-test med celleprøve (2). En italiensk studie viser redusert forekomst av livmorhalskreft, og en indisk studie viser at færre kvinner dør av livmorhalskreft etter bruk av HPV-test. De øvrige fem studier viser ingen sikker effekt på kreftforekomst, men dette kan skyldes små tall og kort observasjonstid. Alle studiene viser at man finner flere CIN2+ i første screeningrunde med HPV-test enn celleprøve, og de fleste studiene viser noen færre i andre runde. Dette tyder på at man fikk fjernet flere forstadier i første runde med HPV-testing. De studiene som rapporterte antall kolposkopier og koniseringer, viser en økning av disse prosedy-

rene blant kvinner med HPV-test sammenlignet med kvinner som ble undersøkt med celleprøve alene. Antall koniseringer vil ventelig øke med HPV-testing fordi HPV-test oppdager flere høygradige forstadier (CIN2+), men de fleste av disse er altså forbigående.

Kunnskapshull

Tross alle fremskritt innenfor screening og livmorhalskreft, har vi fortsatt betydelige kunnskapshull. Vi har ufullstendig kunnskap om smittespredning, varighet av smitten og smittens konsekvenser. Det er meget stor variasjon i forekomst av livmorhalskreft både i tid og over landegrensene uten at vi helt vet hvorfor. Selv om endrede seksualvaner forklarer en del av variasjonen, kan også andre faktorer spille en rolle. Vi kan ikke forutsi hvilke celleforandringer som vil utvikle seg til invasiv kreft, og vi koniserer derfor mange kvinner som ikke hadde utviklet kreft uten behandling. Vaksinering mot HPV er innført for piker i 12-årsalderen, men kunnskapen om effekten er foreløpig usikker. Redaktør Charlotte Haug i *Tidsskrift for Den norske legeförening* har markert seg nasjonalt og internasjonalt ved å stille kritiske spørsmål om effekten av vaksinen.

Fremtidens screening-program

Masseundersøkelse for livmorhalskreft kan etter vårt syn forbedres. For det første må kvinner få øktern informasjon om fordeler og ulemper ved screening. For kvinner som etter slik informasjon velger å delta i programmet, kan man overveie ulike virkemidler for bedret oppmøte, så som påminnelser via SMS og e-post, telefonisk oppfølging av de som uteblir, reduserte egenandeler og andre økonomiske insentiver. «Lost-to-follow-up» er et betydelig problem i Norge. En oppfølgingsalgoritme som krever flere tilbakekallinger medfører at vi mister flere kvinner med behandlingskrevende celleforandringer og kreft. Kanskje det er mer effektivt å bruke en mindre sensitiv, men mer spesifikk test slik at man i større grad kan behandle de kvinnene som har høyest risiko (12). Resultater fra utenlandske studier kan ikke overføres direkte til norske forhold fordi mange prøver og prosedyrer er spesifikke for Norge.

En mer effektiv forebygging av livmorhalskreft fordrer derfor en randomisert utprøving av ulike kombinasjoner av tilgjengelige diagnostiske tester og oppfølgingsprosedyrer i Norge.

Verdispørsmål

Deltakelse i screening for livmorhalskreft viser en nedadgående tendens i Europa. Verdivurderinger kan kanskje forklare noe av ned-

gangen. Pasientautonomi og «shared decision making» er på vei inn i norsk helsetjeneste. «No decision about me without me» sier den engelske helseminister. Deltakelse i screening har to klare fordeler: Forebygging av livmorhalskreft og redusert bekymring for dem som har negativ celleprøve. Ulempene er mange: Henimot 10 prosent blir innkalt til etterkontroll med den bekymring det kan skape. En positiv HPV-test kan skape usikkerhet i parforhold. Biopsitaking og konisering kan gi bivirkninger (blødning, smerte, utflod, infeksjon). Der kvinnene blir gravide etter konisering, er det økt risiko for senaborter og prematur fødsel (TABELL 1), (13). Avveining av alle fordeler og ulemper kan få noen kvinner til å takke nei til å delta i screening selv om det medfører økt risiko for livmorhalskreft.

Diskusjon

De siste årene har en gruppe nordiske allmennleger satt kritisk søkelys på cancerscreening, i særdeleshet mammografiscreening (14). Screening for livmorhalskreft, som i all hovedsak utføres av allmennlegene selv, har det vært forbausende stille om, til tross for at denne screeningform byr på mange av de samme utfordringer som annen cancerscreening. En norsk studie tyder på at det nåværende screeningprogrammet er kostnadseffektivt (11), og vi er positivt innstilt til det. Vi tror imidlertid allmennlegene bør være seg bevisst også negative sider ved denne scree-

ningen slik at pasientene kan få nøktern informasjon (TABELL 1).

Selv om taking av celleprøver og HPV-tester er teknisk sett nokså enkelt, er hele screeningprogrammet meget komplisert med bruk av ulike tester (celleprøve, HPV-test, kolposkopi, biopsi – FIGUR 2). Et ikke ubetydelig antall kvinner blir gående til gjentatte celleprøver, HPV-tester og biopsier fordi de har økt risiko for livmorhalskreft (TABELL 2).

Det foregår omfattende forskning på hvordan sykdommen utvikles og hvordan den best kan forebygges og behandles. Det meste av denne forskningen er biologisk orientert mens det er mindre fokus på verdipørsmål, kvinners opplevelser og ulempene ved screening for livmorhalskreft. Denne type forskning egner seg spesielt godt for leger med bakgrunn i allmenntidmedisin fordi de er nær pasientene over lang tid og fordi de gjør størstedelen av det praktiske screeningarbeidet. Aktuelle forskningsspørsmål kunne være:

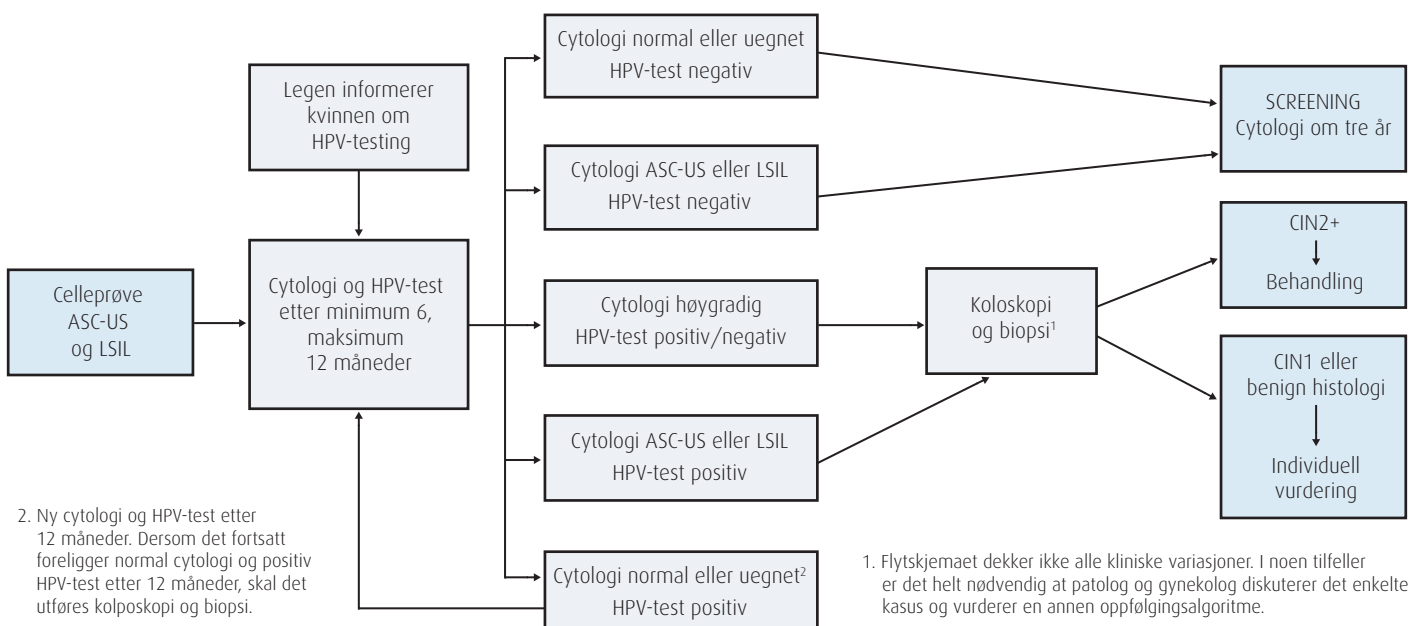
- Hvordan opplever norske kvinner negative eller positive celleprøver og HPV-tester, kolposkopi med biopsi og konisering?
- Hvor mye bekymring skaper HPV-tester i dagens program?
- Hva er begrunnelsen for de kvinner som ikke deltar i screening?
- Deltar kvinnelige leger regelmessig selv i screeningprogrammet?

Screening for livmorhalskreft utgjør en utfordring både for den praktiserende og den forskningsinteresserte allmennlege!

REFERANSER

1. Cancer in Norway 2010 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2012.
2. Castle PE, de Sanjosé S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5: F117–22.
3. Sorbye SW. Sannheten om HPV. Oslo: Lommelegen, 2011. <http://www.lommelegen.no/artikkel/sannheten-om-hpv>
4. Johansen BK, Skare GB, Haldorsen T et al. Årsrapport 2008. Masseundersøkelser mot livmorhalskreft. Oslo: Krefregisteret, 2009.
5. Haldorsen T, Skare GB, Bjørge T. Sekundærscreening med HPV-tester i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Oslo: Krefregisteret, 2011.
6. Zuchna C, Hager M, Tringler B et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:321.e1–6.
7. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285: 1500–5.
8. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA et al. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13: 137–44.
9. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186–92.
10. McCreedy MR, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–34.
11. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 2012; 106: 1571–8.
12. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ et al. HPV mRNA-test in women with minor cervical lesions: experience of the University Hospital of North Norway. *J Virol Methods* 2010; 169: 219–22.
13. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1343.
14. Brodersen J, Hovelius B, Hvas L (red). Skapar värden ohälsa? Allmänmedicinska reflektioner. Lund: Studentlitteratur, 2009.

FIGUR 2. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Flytdiagram for nasjonal algoritme for utredning av ASC-US/LSIL og bruk av HPV-test i sekundærscreening, kvinner 25–69 år. GRAF: 07 AURSKOG



peder.halvorsen@kraftlaget.no

ivarsk@c2i.net

Sveinung.Wergeland.Sorby@unn.no