

Masseundersøkelse mot endometriekarsinom

Bakgrunn. Kreft i livmoren har vist stigende forekomst.

Materiale og metode. Basert på begrenset litteratursøk i databasene PubMed, Cochrane og Bibsys belyses nytten av masseundersøkelse mot endometriekarsinom.

Resultater og fortolkning. Den høye forekomsten, muligheten for effektiv behandling kombinert med at endometriekarsinomen er lett tilgjengelig for undersøkelse tilsier at et masseundersøkelsesprogram kunne være nyttig. Imidlertid har sykdommen ofte tidlige symptomer, og det er usikkert om et slikt program vil gi en reell overlevelsesgevinst. Transvaginal ultralydundersøkelse og vevsprøve fra endometriet har vist for lav sensitivitet og spesifisitet til å kunne anvendes i et masseundersøkelsesprogram i hele befolkningen.

Ingen studier dokumenterer sikker gevinst av masseundersøkelse mot endometriekarsinom. Blant tamoksisfenbrukere, som har økt sykdomsrisiko, har metodene vist seg å ha enda større usikkerhet, og det anbefales ikke systematisk masseundersøkelse av denne pasientgruppen. For kvinner fra familier med arvede ikke-polypøse kolorektalcancer, derimot, er risikoen for å utvikle sykdommen så stor at det anbefales at kvinnene følges med en kombinasjon av transvaginal ultralydundersøkelse og vevsprøve fra endometriet, selv om nytten ikke er sikkert dokumentert.

Kreft i livmoren har vist en jevnt stigende forekomst, og i dag diagnostiseres om lag 500 nye tilfeller årlig i Norge (1) (fig 1), noe som er i tråd med utviklingen i resten av den industrialiserte del av verden. Denne økningen har blant annet vært tilskrevet en økende gjennomsnittsalder i befolkningen, samt ernæringsmessige og hormonelle faktorer (2). Identifiserte høyrisikogrupper er tamoksisfenbrukere og kvinner fra familier med arvede ikke-polypøse kolorektalcancer (HNPCC) (3, 4). Endometriekarsinom har oftest en god prognose, da sykdommen som regel gir tidlige symptomer i form av blødning (2). Om lag 80 % av pasientene diagnostiseres og behandles mens sykdommen

Helga B. Salvesen

helga.salvesen@haukeland.no
Kvinneklivnikken
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Salvesen HB.

Screening for endometrial carcinoma.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1774–6

Background. Endometrial carcinoma is an increasing problem, and the value of a screening program is discussed.

Materials and methods. Review of the literature identified through limited searches on PubMed, Cochrane and Bibsys.

Results and interpretation. The high incidence, curability and the accessibility of the endometrium to sampling are features that potentially makes endometrial carcinoma an attractive candidate for population-based screening. However, early symptoms make it uncertain if a real survival benefit can be expected from a screening program. Transvaginal ultrasound investigations and tissue sampling have too low sensitivity and specificity to be applied in screening of the whole population.

To date, no systematic studies have demonstrated an efficacy of screening for endometrial carcinoma in a population-based setting. Among tamoxifen users, who have increased risk of disease, the available methods are even more uncertain, and screening of this patient group is not recommended. For women from families with hereditary nonpolyposis colon cancer, the risk of disease is so high that a combination of transvaginal ultrasound investigations and tissue sampling routinely is recommended even if the effect on survival is uncertain.

☞ Se også side 1767

er lokalisert til uterus, og femårsoverlevelsen er da på over 80 % (5–7).

Et masseundersøkelsesprogram mot en kreftsykdom har til hensikt å redusere antall tilfeller av sykdommen. En forutsetning for dette er at det finnes forstadier som lar seg avdekke før kreft foreligger. I tillegg er målet å redusere antall dødsfall og antall tapte personår på grunn av kreftsykdommen. I dette ligger det at man gjennom et masseundersøkelsesprogram klarer å avdekke kreftsykdommen tidligere og dermed bedre prognosen (8).

Det er en rekke medisinske og organisatoriske forutsetninger som må være til stede for at en masseundersøkelse skal gi gode resultater (9). Sykdommen bør være vanlig og forårsake en alvorlig tilstand eller død. Den

bør ha en lang asymptomatisk fase som kan diagnostiseres. Det videre forløpet fra sykdommen oppstår til alvorlig sykdom og død bør være kjent. Videre må en effektiv behandling for forstadium eller tidlig sykdom være tilgjengelig. Prøvene som benyttes, må være sikre og akseptable, og de må ha sensitivitet og spesifisitet slik at personer med rimelig grad av sikkerhet blir klassifisert som sannsynlig friske eller sannsynlig syke.

Den relativt høye forekomsten av endometriekarsinom i befolkningen, mulighet for effektiv behandling i tidlig sykdomsfase kombinert med at endometriekarsinomen er lett tilgjengelig for undersøkelse tilsier at et masseundersøkelsesprogram kunne være nyttig. Imidlertid frembyr sykdommen som regel tidlige symptomer, noe som i utgangspunktet gjør det mer usikkert om et masseundersøkelsesprogram vil kunne gi en reell overlevelsesgevinst (8) (fig 2).

Materiale og metode

Artikkelen er en litteraturstudie for å belyse mulige metoder for masseundersøkelse mot endometriekarsinom, både generelt i populasjonen og innen spesielle risikogrupper. Presentasjonen baserer seg på litteratur fremskaffet ved begrenset litteratursøk i databasene PubMed, Cochrane og Bibsys.

Aktuelle metoder ved masseundersøkelse

Vevsprøver. Utskrapping har lenge vært ansett som gullstandard for å avdekke sykdom i endometriekarsinomen. Metodens kostnader og potensielle komplikasjoner har ført til utviklingen av andre former for prøvetaking som er mer anvendelige ved polikliniske konsultasjoner (10, 11). I tillegg har metoden vist seg lite egnet for å fange opp fokale lesjoner (12, 13).

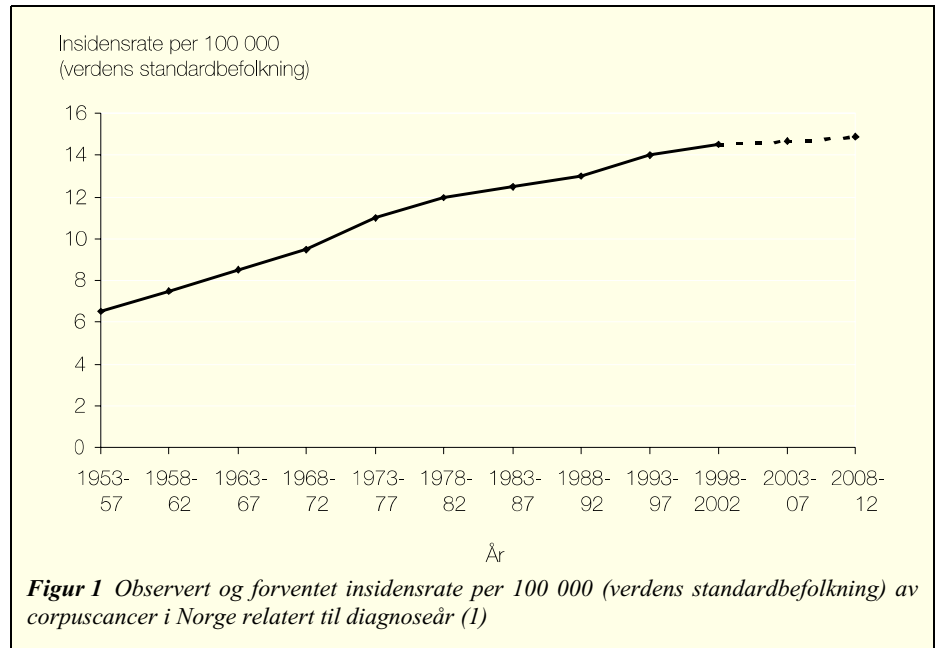
I flere studier har man vurdert nytten av endometriepøver i utredning av pasienter med symptomer på endometriekarsinom (14, 15). I denne situasjonen har endometriekarsinomen vist seg å ha en sensitivitet for å påvise endometriekarsinom på 95 %, mens sensitiviteten for å påvise hyperplasi er 30 % (16, 17). Endometriebiopsier gir bedre muligheter for subtyping av karsinomer og hyperplasier (15). 1 280 asymptomatiske kvinner over 45 år ble undersøkt med cytologisk prøve eller endometriebiopsi, og det ble påvist åtte tilfeller av endometriekarsinom (0,6 %) (18). Blant 2 964 peri- og postmenopausale kvinner ble det funnet en tilsvarende lav prevalens

av endometriekarsinom (0,1 %) (19). Imidlertid mangler systematiske studier som kan belyse nytten av disse prøvene ved populasjonsbasert masseundersøkelse (16).

Transvaginal ultralydundersøkelse. Neoplastisk og preneoplastisk endometrium er tykkere ved transvaginal ultralydundersøkelse enn normal endometrieslimhinne (20). Nytteten av metoden er veldokumentert i utredning av blødningsforstyrrelser (11, 21, 22). I en nordisk multisenterstudie av 1 168 kvinner med postmenopausal blødning ble det ikke påvist endometriekarsinom ved endometrietykkelse under 5 mm (23).

Man har anvendt transvaginal ultralydundersøkelse med tanke på å avdekke asymptomatisk endometriekarsinom (16, 17). Osmer og medarbeidere undersøkte 103 postmenopausale kvinner med blødning og 283 postmenopausale kvinner uten symptomer (24). De påviste endometriekarsinom hos 12,6 % av pasientene med symptomer og hos 3,5 % av pasientene uten symptomer. Ingen tilfeller av endometriekarsinom ble påvist ved endometrietykkelse under 4 mm. Antall tilfeller med endometriekarsinom i gruppen uten symptomer var betydelig høyere enn forventet, og antall tilfeller av kompleks og atypisk hyperplasi var lavere enn ventet (23, 25). Til sammenlikning ble det blant 5 013 asymptomatiske kvinner fulgt med transvaginal ultralydundersøkelse over en femårsperiode påvist seks tilfeller av endometriekarsinom (0,12 %) og 18 tilfeller av hyperplasi med atypi (0,4 %) (26). Tilsvarende ble 478 asymptomatiske postmenopausale kvinner undersøkt i en privatpraksis med transvaginal ultralydundersøkelse ved årlig rutinekontroll. Kun ett tilfelle (0,2 %) med overflatisk adenokarsinom i endometriet ble påvist (27). Likevel er det slik at selv om undersøkelsens sensitivitet er god, blir spesifisiteten for lav når metoden anvendes på asymptomatiske kvinner der sykdomsprevalensen er lav (17). Man har derfor forsøkt å supplere med dopplerundersøkelse (28) og serummålinger av CA 125 (29), uten at dette har gitt mer informasjon enn ultralydundersøkelsen alene.

Andre metoder. DNA-ploiditetsmålinger (30) og morfometriske analyser (31) har vist seg nyttige for å predikere utviklingen fra atypisk hyperplasi til endometriekarsinom. Nye metoder der man tar i bruk molekylære prinsipper for å avdekke tidlig sykdom, har også vært forsøkt ved en rekke kreftformer (32, 33). *K-ras*- og *p53*-mutasjoner og *p16*-metylering er eksempler på gendefekter som er blitt identifisert for eksempel i avføring fra pasienter med kolorektalcancer og pancreascancer, i sputum fra pasienter med lungecancer, i urin fra pasienter med blærecancer og i aspirat fra uterinhulen fra pasienter med endometriekarsinom (32–34). Forandringer i tumorsuppressorgenet *PTEN* har også vært foreslått som en mulig tidlig markør for endometriekarsinom, men den praktiske nytten er foreløpig uavklart (35).



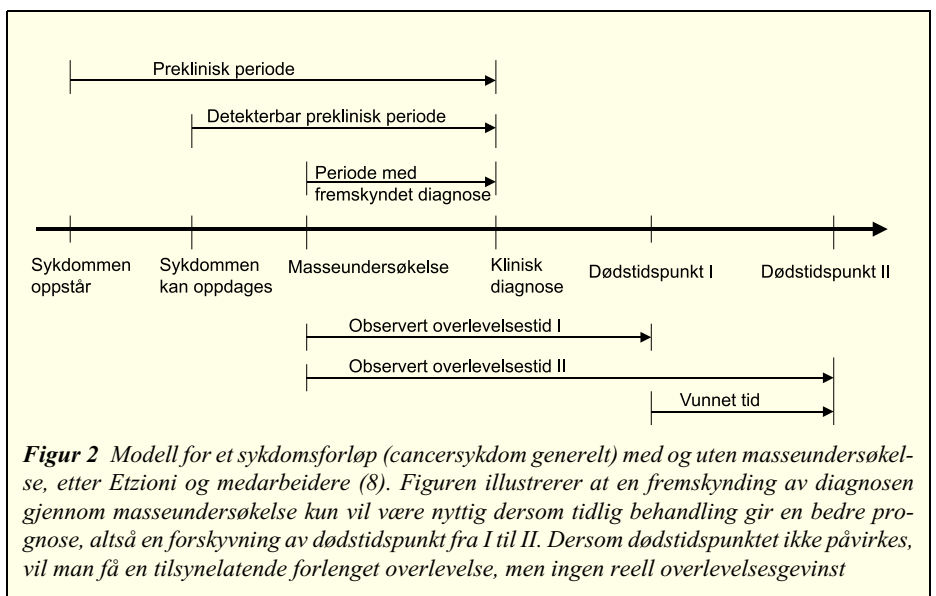
Figur 1 Observert og forventet insidensrate per 100 000 (verdens standardbefolkning) av corpuscancer i Norge relatert til diagnoseår (1)

Aktuelle målgrupper

Knapt halvparten av pasienter med cancer mammae får behandling med tamoksifen (3). Tamoksifenbrukere har to til tre ganger økt risiko for å utvikle endometriekarsinom. Dette kunne således representere en pasientgruppe der undersøkelse av asymptomatiske kvinner kunne tenkes å gi en større gevinst. Love og medarbeidere fulgte 357 tamoksifenbrukere med transvaginal ultralydundersøkelse i 66 måneder samt 130 kontrollpasienter som ikke tok tamoksifen (36). De påviste høyere gjennomsnittlig endometrietykkelse for tamoksifenbehandlede kvinner. Med en grense for endometrietykkelse på 6 mm for videre utredning fant de en forekomst av falskt positive undersøkelser på 46 %. Problemene med lav spesifisitet ved undersøkelsen er også verifisert i andre studier, og i dag anbefales derfor ikke rutineun-

dersøkelse av endometriet hos asymptomatiske tamoksifenbrukere (3, 37).

Den kumulative risiko for å utvikle endometriekarsinom innen 70 års alder er beregnet til 30–40 % ved påvist HNPCC-assosiert mutasjon og til 15 % for førstegradsslektninger til pasient med hereditær ikke-polypøs kolorektalcancer. Til sammenlikning er risikoen 3 % for befolkningen for øvrig (4). I tillegg til økt risiko utvikler sykdommen seg gjennomsnittlig 15 år tidligere i HNPCC-familier. På grunn av denne økte risikoen anbefales det at kvinner i slike familier følges med en kombinasjon av transvaginal ultralydundersøkelse og vevsprøve fra endometriet. I studier av postmenopausale kvinner med symptomer er det demonstrert at metodene benyttet i kombinasjon gir høyere sensitivitet og spesifisitet enn om de benyttes separat (38). Mange av kvinnene i HNPCC-



Figur 2 Modell for et sykdomsforløp (cancersykdom generelt) med og uten masseundersøkelse, etter Etzioni og medarbeidere (8). Figuren illustrerer at en fremskynding av diagnosen gjennom masseundersøkelse kun vil være nyttig dersom tidlig behandling gir en bedre prognose, altså en forskyvning av dødstidspunkt fra I til II. Dersom dødstidspunktet ikke påvirkes, vil man få en tilsynelatende forlenget overlevelse, men ingen reell overlevelsesgevinst

familier som skal følges med rutinekontroller vil være premenopausale, noe som gjør overføringsverdien usikker. Likevel er det grunn til å anta at en kombinasjon av metodene i en gruppe med så høy sykdomsprevalens vil gi en akseptabel prediktiv verdi av testene og en potensiell gevinst for denne pasientgruppen (4). Selv om effekten på overlevelse ikke er belyst i systematiske studier, anbefales det i dag at kvinner i HNPCC-familier følges med tanke på å avdekke tidlig endometriekarsinom fra 25–35 års alder (4).

Konklusjon

Det er per i dag ingen studier som dokumenterer en sikker gevinst av masseundersøkelse mot endometriekarsinom. Selv om man kjenner til forstadier som antas å kunne utvikle seg til karsinom, er mye fortsatt ukjent når det gjelder den naturlige sykdomsutviklingen. Kvaliteten på tilgjengelige metoder er også for lav til at personer kan bli klassifisert som sannsynlig friske eller sannsynlig syke med en rimelig grad av sikkerhet ved masseundersøkelse av en hel befolkning. Blant tamoksifenbrukere har metodene vist seg å ha enda større usikkerhet, og selv om disse har en noe økt risiko for sykdomsutvikling, anbefales det heller ikke systematisk masseundersøkelse av denne pasientgruppen. For kvinner fra familier med arvetar ikke-polypøs kolorektalcancer, derimot, er risikoen for å utvikle sykdommen så stor at det anbefales at de følges med en kombinasjon av transvaginal ultralydundersøkelse og vevsprøve fra endometriet. Selv om dokumentasjon mangler, er det grunn til å anta at en kombinasjon av disse metodene benyttet innen denne høyrisiko-gruppen vil gi en akseptabel prediktiv verdi av testene og en potensiell gevinst.

På grunn av bedret tilgang på transvaginal ultralydundersøkelse blant gynekologer, ser man i dag en økende forekomst av villscreening. Dette genererer i mange tilfeller behov for ytterligere utredning og ev. behandling, med tilhørende risiko for komplikasjoner. Som det fremgår av denne litteraturgjennomgangen er det meget tvilsomt om det er noen helsegevinst knyttet til masseundersøkelse med tanke på å avdekke tidlig endometriekarsinom. På denne bakgrunn er det grunn til å advare mot ukritisk bruk av transvaginal ultralydundersøkelse innen endometriediagnostikk.

Litteratur

1. The Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway, 1998. Institute for Epidemiological Cancer Research. Oslo: Krefregisteret, 2001.
2. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 640–9.
3. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351: 155–7.
4. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon

cancer. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA* 1997; 277: 915–9.

5. Salvesen HB, Akslen LA, Albrektsen G, Iversen OE. Poorer survival for nulliparous women with endometrial carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1328–33.
6. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway, a study of a total population. *Cancer* 1991; 67: 3093–103.
7. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53 and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1382–90.
8. Etzioni RD, Connor RJ, Porok PC, Self SG. Design and analysis of cancer screening trials. *Stat Methods Med Res* 1995; 4: 3–17.
9. Bjørge T, Tropé CG, Engeland A. Screening mot kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 1129–36.
10. Segadal E, Iversen OE. The Isaacs cell sampler: an alternative to curettage. *BMJ* 1980; 281: 364–5.
11. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium > 5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 157–62.
12. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1131–6.
13. Shipley CF III, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 99–104.
14. Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 959–64.
15. Tropé CG, Marth C, Scheistrøen M, Abeler VM. Endometriehyperplasi – diagnose og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2030–4.
16. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: current guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1021–30.
17. Zanotti KM, Kennedy AW. Screening for gynecologic cancer. *Med Clin North Am* 1999; 83: 1467–87.
18. Koss LG, Schreiber K, Oberlander G, Moukhtar M, Levine HS, Moussouris HF. Screening of asymptomatic women for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 681–91.
19. Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM, Rowan JP, Wilborn WH. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study). *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 377–80.
20. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 47–52.
21. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ryd W, Norström A. Endovaginal scanning of the endometrium compared to cytology and histology in women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 173–8.
22. Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 499–504.
23. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women

with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488–94.

24. Osmer R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990; 335: 1569–71.
25. Gull B, Carlsson S, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 509–15.
26. Kurjak A, Shalan H, Kupesic S, Kosuta D, Sosic A, Benic S et al. An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 295–301.
27. Holbert TR. Screening transvaginal ultrasonography of postmenopausal women in a private office setting. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1699–703.
28. Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI, Tyrkko JE, Laippala PJ, Gronroos M et al. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 14–20.
29. Vuento MH, Stenman UH, Pirhonen JP, Makinen JI, Laippala PJ, Salmi TA. Significance of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 141–6.
30. Lindahl B, Willen R. Flow cytometry as a prognostic method for the identification of adenomatous hyperplasia at risk of developing endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 1998; 18: 4611–2.
31. Baak JP, Orbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 930–5.
32. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E et al. Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11891–6.
33. Al-Jehani RM, Jeyarajah AR, Hagen B, Hogdall EV, Oram DH, Jacobs IJ. Model for the molecular genetic diagnosis of endometrial cancer using K-ras mutation analysis. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 540–2.
34. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256: 102–5.
35. Mutter GL, Lin MC, Fitzgeld JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 924–30.
36. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2050–4.
37. Barakat RR. Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifen for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1967–8.
38. Van den BT, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 349–52.

○