

# Er cervixcytologisk undersøkelse av unge kvinner mer til skade enn til gagn?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft inviterer kvinner over 25 år til å ta cytologisk prøve fra livmorhalsen hvert tredje år. Formålet med vår studie var å evaluere prøvetaking og konsekvensene av å ta prøver/ikke ta prøver blant kvinner under 24 år.

**Materiale og metode.** Vi har brukt data fra hoveddatabasen i Kreftregisteret for antallet nye tilfeller av invasiv livmorhalskreft (1995–2004), prøvevolum (1992–2005) og utfall av cervixcytologiske prøver (2004) fra Cytologiregisteret, antallet behandlinger for cervikale intraepitelliale neoplasier (2004) med histologiske utfall fra CIN-registeret og opplysninger om utfall av biopsier fra cervix uteri (2004) i Cervixhistologiregisteret.

**Resultater.** Livmorhalskreft forekommer svært sjelden blant kvinner 24 år og yngre (0–3 tilfeller per år). Antallet cervixcytologiske prøver har de senere årene vært synkende blant unge kvinner, og det ble tatt vel 35 000 prøver i 2005 av et totalt prøvevolum på nær 444 000 prøver. Flere prøver er uegnet for analyse eller viser lavgradige forandringer hos unge kvinner, noe som medfører at flere unge enn eldre kvinner må ta ny prøve. De mest alvorlige histologiske prøvesvar fra biopsier og/eller behandlingsmateriale viser i større grad cervikal intraepitellial neoplasie, grad I eller II, enn hos eldre kvinner.

**Fortolkning.** De fleste celleforandringene går spontant tilbake hos unge kvinner. Ved at de avstår fra å ta prøve, vil mange celleforandringer, som spontant ville normaliseres, aldri bli oppdaget og dermed ikke få oppfølgings- eller behandlingmessige konsekvenser. Prosessen fra normal celle til invasiv cancer tar mange år. Det å ta cervixcytologiske prøver av unge kvinner er antakelig mer til skade enn til gagn!

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Finn Egil Skjeldestad

eskjelde@online.no

Avdeling for epidemiologi  
SINTEF Helse

og

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
7465 Trondheim

### Bjørn Hagen

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

### Bjørn Hagmar

Avdeling for patologi  
Radiumhospitalet/Rikshospitalet

### Ole-Erik Iversen

Avdeling for gynekologi og obstetrik  
Institutt for klinisk medisin  
Haukeland Universitetssjukehus

### Kari Hilde Juvkam

Skolegaten Legesenter  
4876 Grimstad

### Rita Steen

Steinar Thoresen  
Kreftregisteret

### Bodolf Hareide

Avdeling sykehustjenester  
Sosial- og helsedirektoratet

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ble innført i Norge i 1995. Før dette var cytologisk prøvetaking fra cervix opportunistisk. Programmet inviterer kvinner mellom 25 og 69 år til prøvetaking hvert tredje år (1). Alle laboratoriene som analyserer cytologiske prøver, sender månedlige prøvesvar til Kreftregisteret.

Den sentrale databasen for cytologiske prøver er koblet til folkeregisteret og overvåkingen av hvem som ikke har tatt prøve, fungerer ved at man i planlagte tidsvinduer analyserer tidsintervaller mellom prøver. Kvinner som ikke er registrert med prøve eller ikke har møtt til anbefalt kontroll, blir tilskrevet direkte med anmodning om å bestille time hos lege for å få tatt prøve.

Aldersgrensen for prøvetaking blir i liten grad tatt hensyn til blant kvinner 24 år og yngre da 80 % av kvinnene har tatt minst en tidligere cytologisk prøve før de fyller 25 år. Dette tilsvarer dekningsgraden for kvinner (25–69 år) som omfattes av programmet (1).

Formålet med denne artikkelen er å belyse helsemessige fordeler og ulemper for kvinnene og samfunnet av prøvetaking av unge kvinner utenom programmet ved å evaluere prøvevolum og funn av cervixcytologiske prøver.

## Materiale og metode

Kreftregisteret ble opprettet i 1952, og hoveddatabasen har fra da av en nær 100 % komplett oversikt over invasive kreftformer. Registeret har etter hvert fått mange andre oppgaver, som for eksempel å være sekretariat for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Dette medførte opprettelse av Cytologiregisteret i 1992, et kvalitetsregister for behandling av cervikale intraepitelliale neoplasier i 1997 (CIN-registeret) og et Cervixhistologiregister i 2002. Meldeplikten, omfanget av, oppbevaring og bruk av personidentifiserbare data i alle disse registrene er fastlagt i Kreftregisterforskriften, siste gang endret i 2002.

Til denne artikkelen har Kreftregisteret fremskaffet oppdaterte tabeller per 1.6. 2006 for antallet nye tilfeller av livmorhalskreft i Norge 1995–2004 (tab 1), volumet av cervixcytologiske prøver analysert ved norske laboratorier 1992–2004 (fig 1) og utfallet av cervixcytologiske prøver i 2004 (tab 2) (Cytologiregisteret), samt antallet behandlinger for cervikale intraepitelliale neoplasier i 2004 etter histologisk diagnose (tab 3) (CIN-registeret). Tabell 4 angir kodene som er brukt for cytologi og histologi. Data fra Cervixhistologiregisteret angir andel biopsier med lavgradige histologiforandringer.

## Resultater

### Prøvevolum

Etter innføring av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft fra 1995 er prøvevolumet gradvis redusert fra 540 000 årlige prøver i 1994 til under 440 000 prøver i 2005 (fig 1). Med lavere volum tas det prøver fra flere kvinner i programmet, mens det tas færre prøver av unge kvinner utenfor programmet. Blant kvinner 24 år og yngre er prøvevolumet

## Hovedbudskap

- De fleste (< 90 %) lavgradige celleforandringene hos kvinner 24 år og yngre går spontant tilbake over tid
- Det får ingen behandlings- og/eller helsemessige konsekvenser om behandlingstrengende celleforandringer oppdages ett til to år før fylte 25 år eller rett etter 25-årsalderen
- Livmorhalskreft blant kvinner 24 år og yngre er svært sjeldent og tilfellene vil mest sannsynlig aldri oppdages med rutinemessig cervixcytologisk prøve

gradvis redusert fra over 93 000 prøver i 1992 til under 35 000 prøver i 2005 (fig 1). Kvinner 70 år og eldre står også utenfor programmet og for dem har det årlige prøvolumet vært omtrent 20 000 prøver inntil 2002, for deretter å falle til 16 000 prøver i 2005.

#### Krefttilfeller

De fleste tilfellene av livmorhalskreft (85 %) oppdages blant kvinner 25–69 år. Langt over halvparten av tilfellene oppdages blant kvinner som ikke har tatt prøve på mange år eller har utilstrekkelig oppfølging i programmet (2). Blant kvinner 24 år og yngre er forekomsten av livmorhalskreft svært lav, med inntil tre tilfeller årlig (tab 1).

#### Oppfølging, histologisk diagnose og behandling

Formålet med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er å oppdage forstadier til livmorhalskreft. Videre utvikling til livmorhalskreft forhindres ved å fjerne vev med påvist forstadier. Celleforandringer i livmorhalsen diagnostiseres som et kontinuum av cytologiske og/eller histologiske diagnoser av cervikal intraepitelial neoplasia (CIN, tab 4). De fleste lette celleforandringene som finnes i livmorhalsen trenger ikke behandling. Tilstanden ASC-US/LSIL (tab 2) og uegnet prøve følges opp med ny cytologisk prøve, og her anbefales test for infeksjon med humant papillomvirus for å avklare situasjonen før det gjøres kolposkopi med eventuell biopsi.

Blant kvinner 24 år og yngre var det i 2004 nær 15 % som ble anbefalt ny prøve (uegnet prøve, ASC-US, LSIL), mens 1,3 % ble henvist til kolposkopisk undersøkelse med vurdering av biopsi og eventuell behandling på et senere tidspunkt (tab 2). Langt flere kvinner 24 år og yngre må ta ny prøve på grunn av lette celleforandringer enn kvinner 25–29 år, mens det er flere kvinner 25–29 år som ble anmodet om kolposkopi eventuell biopsi på grunn av grove celleforandringer sammenliknet med yngre kvinner (2,0 % versus 1,3 %). Dette sier noe om progredieringsraten etter alder, da vi finner flere dysplasier ved histologi i eldre aldersgrupper.

Tabell 3 viser antallet behandlinger og mest alvorlige histologiske prøvesvar i preoperative biopsier/utskrap fra cervix eller i operasjonspreparatet etter alder. Nær 75 % av alle behandlingene skjer i aldersgruppen 30–69 år, og over tre firedeler av alle behandlingene i denne aldersgruppen representerer diagnosen CIN 3 eller invasiv cancer. Tilsvarende er det færre kvinner 24 og yngre (< 65 %) som får diagnosen CIN 3 i undersøkt vev, mens flere yngre kvinner har CIN 2 eller lavere histologisk diagnose. Tilsvarende viser data fra Cervixhistologiregisteret i Kreftregisteret for året 2004 langt flere biopsier med CIN 1 og andre lavgradige diagnoser blant kvinner 24 år og yngre (56 %, n = 665) enn blant kvinner 25–29 år

(45 %, n = 1 254) og kvinner 30–34 år (45 %, n = 1 719).

#### Diskusjon

*Naturlige forløp av lette celleforandringer*  
Påvisning av lavgradige celleforandringer er oftest uttrykk for infeksjon med humant papillomvirus (HPV) (3, 4). HPV-infeksjon er svært hyppig og spontanhelbredes i de fleste tilfellene uten at det påvises celleforandringer (3, 4). Frekvensen av progrediering, respektive regresjon av lette celleforandringer er imidlertid avhengig av virustype (onkogen type) og varigheten av infeksjonen (5). Blant kvinner 25 år og eldre vil de fleste lette celleforandringene innenfor en fireårsperiode normaliseres spontant (> 60%). Noen forblir vedvarende lette celleforandringer (20 %) eller utvikler seg til behandlingstrengende forandringer (16 %) (6). For unge kvinner er det rapportert at over 90 % av lette celleforandringer går spontant tilbake, og at bare 3 % utviklet seg til CIN 3 over en treårsperiode (3).

For unge kvinner, som ikke deltar i screeningprogrammet, medfører en diagnose av lette celleforandringer flere unødvendige konsultasjoner som først får behandlingssmessige konsekvenser på et senere tidspunkt om tilstandene vedvarer eller utvikler seg. Påvisning av lavgradige celleforandringer kan skape engstelse og usikkerhet hos mange unge kvinner.

#### Naturlige forløp av behandlingstrengende celleforandringer

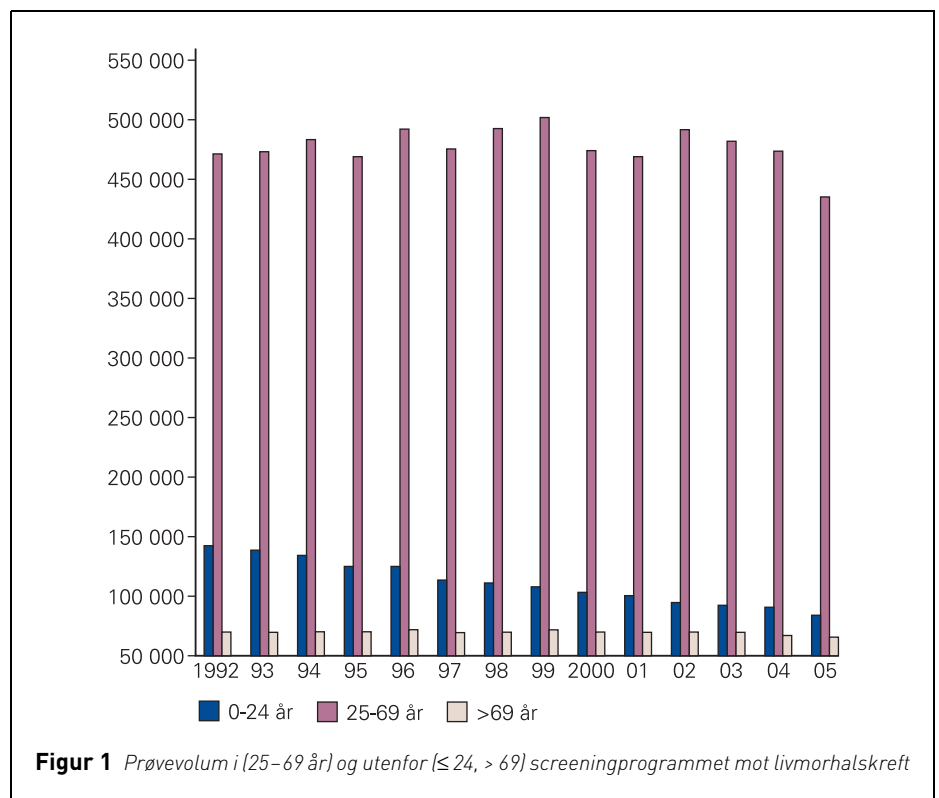
Det er få studier som omhandler naturlige forløp av moderat (CIN 2), grov dysplasi

**Tabell 1** Nye tilfeller av livmorhalskreft i Norge etter alder, 1995–2004

Alder (år)	< 25	25–29	30–69	> 69	Totalt
1995	6	13	256	67	342
1996	3	21	252	57	333
1997	3	19	258	71	331
1998	3	18	260	65	346
1999	3	23	209	50	285
2000	3	22	200	58	283
2001	0	16	226	61	303
2002	3	17	233	53	306
2003	3	14	228	51	296
2004	0	9	215	43	267

(CIN 3) og carcinoma in situ. Grunnen til dette er at grov dysplasi kan utvikle seg til cancer, og at det er uetisk ikke å fjerne klare prekankrøse forandringer. En studie om naturlige forløp av cytologisk diagnostisert moderat celleforandring viser utvikling til invasiv cervixcancer hos 0,3 % av kvinnene over en femårsperiode (7), 30 % utviklet seg til grov dysplasi, mens 16 % persisterte som moderat dysplasi og vel 50 % gikk i regress til mild dysplasi/normale celler.

Ved å unnlate behandling av residiv for grov dysplasi/carcinoma in situ er det rapportert utvikling til invasiv cancer i nær 22 % av tilfellene over en observasjonsperiode på 5–20 år (8). Fra matematiske modelleringer av norske (9) og svenske (10) data er det estimert at det tar 13–16 år fra den nor-



**Figur 1** Prøvevolum i [25–69 år] og utenfor [≤ 24, > 69] screeningprogrammet mot livmorhalskreft

**Tabell 2** Cytologisk prøvesvar i prøver fra cervix uteri etter alder, 2004. Kvinner er enhet for analyse, mest alvorlige cytologisk diagnose hvis flere prøver

Prøvesvar	Alder (år)			
	< 25 (n = 40 450) %	25–29 (n = 55 423) %	30–69 (n = 369 377) %	> 69 (n = 18 967) %
Benign	84,22	86,79	91,32	92,97
Uegnet	6,12	5,93	4,60	4,41
ASC-US	3,42	2,65	1,91	1,38
LSIL	4,96	2,62	0,91	0,19
ASC-H	0,30	0,43	0,33	0,32
AGUS/ACIS	0,05	0,08	0,13	0,18
HSIL	0,93	1,50	0,76	0,30
Cancer	0,00 (1)		0,02	0,22
Metastase/andre kreftformer			0,00	0,04

**Tabell 3** Antall behandlinger for cervikale intraepiteliale lesjoner etter mest alvorlige histologisk diagnose undersøkt i biopsier, utskrap fra cervix og/eller behandlingsmateriale meldt til Kreftregisteret i 2004

Histologi	Alder (år)				Totalt (n = 2 630) %
	< 25 (n = 210) %	25–29 (n = 463) %	30–69 (n = 1 925) %	< 69 (n = 284) %	
Normal	1,0	2,4	4,1	6,3	3,5
< CIN 2	8,1	4,5	5,9	9,4	5,9
CIN 2	23,3	11,2	9,4	15,6	10,9
CIN 3, AGUS, ACIS	64,8	79,9	76,3	53,1	75,7
Invasiv cancer	0,5	1,1	3,4	15,6	2,9
Ikke oppgitt	2,4	0,9	1,0	0	1,1

**Tabell 4** Koder for cytologi og histologi

CIN	Cervikal intraepitelial neoplasi
CIN 1	Cervikal intraepitelial neoplasi, grad 1
CIN 2	Cervikal intraepitelial neoplasi, grad 3
CIN 3	Cervikal intraepitelial neoplasi, grad 3
LSIL	Lavgradig plateepitellesjon (CIN 1)
HSIL	Høggradig plateepitellesjon (CIN 2/3)
ASC-US	Atypisk plateepitel av usikker betydning
ASC-H	Atypisk plateepitel – mistanke om høygradig lesjon
AGUS	Atypisk sylinderepitel av usikker betydning
ACIS	Adenocarcinoma in situ

male celle utvikler seg til invasiv cancer. I en norsk studie med sammenlikning av umiddelbar behandling og gjentatte cytologiske prøver hos kvinner under 30 år med CIN 2, viste det seg at celleforandringene normaliserte seg hos en betydelig andel av kvinnene som ble fulgt opp med cytologikontroll, og at behandling derfor ble overflødig (11). Disse funnene (11) for kvinner under 30 år med en cytologisk diagnose av moderat dysplasi tilsvarer funnene i en svensk undersøkelse (7). Det er publisert flere studier som viser regress av milde lesjoner etter at HPV-

infeksjonene forsvinner (3,4), og at progresjon fra lette celleforandringer til CIN 2/3 kun skjer hos de pasientene som har persisterende HPV-infeksjon av onkogen type (5).

*Behandling og konsekvenser for senere svangerskap*

Behandlingstrengende lesjoner i livmorhalsen fjernes kirurgisk ved eksisjon av sykt vev (konisering, slynge). Uavhengig av operasjonsmetode medfører behandlingen en funksjonell svikt i livmorhalsen og fører til

at livmorhalsen svekkes, da noe av arkitekturen i det kollagene bindevevsapparatet brytes. Livmorhalsen vil i noen tilfeller ikke kunne holde vekten av det voksende fosteret, og mormunnen gir etter med for tidlig fødsel som resultat (12, 13). En metaanalyse av 27 studier som omhandler svangerskapsutfall blant kvinner som er behandlet med konisering eller slynge for intraepiteliale lesjoner i livmorhalsen, konkluderer med at man skal være tilbakeholden med å behandle unge kvinner med CIN 2 eller lavgradige celleforandringer på grunn av faren for prematur fødsel i senere svangerskap (14).

*Når skal screeningprogrammet starte?*

Oppstart av screeningprogrammene varierer mellom de europeiske landene som har innført screening. England har nylig økt nedre aldersgrense for start av screeningprogrammet fra 20 år til 25 år, mens Nederland og Finland starter når kvinnene fyller 30 år. Island har nylig senket alderen for oppstart fra 22 år til 20 år. Over 80 % av norske kvinner har tatt minst en cytologisk prøve fra cervix uteri ved fylte 25 år (1, 11). Dette medfører at det er få norske kvinner som inviteres til programmet det året de fyller 25. WHO-organet International Agency for Research on Cancer (IARC) anbefaler ikke start av screeningprogrammer mot livmorhalskreft før fylte 25 år fordi det gjør mer skade enn gagn (15).

Insidensen av livmorhalskreft er svært lav under 25 år, men stiger etter 25-årsalderen (tab 2). Derfor er det ikke grunnlag for å starte screeningprogrammet før fylte 25 år (15). De få tilfellene av livmorhalskreft som årlig diagnostiseres i Norge (n ≤ 3) lar seg etter all sannsynlighet ikke oppdage ved screening, da cytologisk prøvetaking lettere avdekker CIN 2–3 enn invasiv cancer. Ved CIN 2–3 er cellene lettere å undersøke, ved invasiv cancer er overflaten av livmorhalsen preget av nekrotiserende sårflater hvor celle-materialet i mindre grad er egnet for cytologisk undersøkelse (16).

Prøvevolumet blant unge kvinner utenfor programmet er redusert med over 60 000 prøver fra begynnelsen av 1990-årene, men fortsatt tas det årlig 35 000 prøver (2005) for kvinner 24 år og yngre. I 2004 initierte den generelle prøvetakingen kontrollprøve innenfor 12 måneder blant 15 % av kvinnene 24 og yngre sammenlinet med oppfølgingsprøve hos 10 % av kvinner 25–29 og 30–34 år. Påvisning av lavgradige celleforandringer er oftest uttrykk for HPV-infeksjon, men er av liten klinisk betydning fordi inntil 90 % av lavgradige celleforandringer går spontant tilbake i denne aldersgruppen (3). Kunnskapen vi har om naturlig utvikling av lette celleforandringer til behandlingstrengende celleforandringer tilsier at kvinner under 25 år har tid til å vente med første prøve til etter 25-årsalderen. Dette vil årlig utsette behandlingen for ca. 200 unge kvinner som får diagnostisert CIN 2–3 før 25-årsalderen (tab 3).

Naturlige forløpshistorier av moderate celleforandringer viser at mange lesjoner går spontant tilbake (7). Der lesjonene går spontant tilbake, vil dette «spare» mange kvinner fra behandling eller utsette behandlingen. Tidsperspektivet tilsier at man taper lite med å vente. En slik praksis gjør det imidlertid nødvendig å sikre at flest mulig kommer til en første prøve ved 25-årsalderen noe som ivaretas gjennom organiseringen med sentral innkalling til Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

#### «Stygg portio» blant unge kvinner

Det er lite hensiktsmessig å ta celleprøver av en portio uteri som ser «stygg» ut hos en ung kvinne. En slik portio, dominert av sylinderepitel, som blør lett ved berøring, er hos unge kvinner ofte uttrykk for infeksjon. I disse tilfellene kan allmennpraktiker bruke klinisk skjønn, avklare om det foreligger genital Chlamydia eller infeksjon med andre mikrober, før eventuell henvisning til gynekolog. På denne måten kan man raskt få avklart den helsemessige betydningen av en portio som ser «stygg ut».

#### Konklusjon

De unge kvinnene (< 25 år) har liten eller ingen helsemessig gevinst av å få tatt celleprøver. Prøvetakingen gjør mer skade enn gagn (15, 17). Ved å få utsatt diagnosen av celleforandringer i denne gruppen, gir man forandringene en sjanse til spontan helbredelse

hvis de er forårsaket av forbigående HPV-infeksjon. Derved reduseres overbehandlingen uten å øke risikoen for utvikling av kreft blant unge kvinner. Selv om prøvevolumet blant unge kvinner utenfor programmet er betraktelig redusert etter innføring av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, er det fortsatt mulig og medisinsk forsvarlig å redusere antall prøver ytterligere. Vi oppfordrer derfor til å ta færrest mulig prøver av unge kvinner (17).

#### Litteratur

- Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002; 9: 86–91.
- Nygård JF, Nygård M, Skare GB et al. Screening histories of women with CIN 2/3 compared with women diagnosed with invasive cervical cancer: a retrospective analysis of the Norwegian coordinated cervical cancer screening Program. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 463–74.
- Moscicki AB, Schiboski S, Hills NK et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678–83.
- Ho GYF, Bierman R, Beardsley L et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–8.
- Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20–5.
- Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 665–9.
- Nasiell K, Næseil M, Vaclavinkona V. Behaviour of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 609–14.
- McIndoe WA, McLean MR, Jones RW et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 451–8.
- Forsmo S, Buhaug H, Skjeldestad FE et al. Treatment of preinvasive conditions during opportunistic screening and its effectiveness on the cervical cancer incidence in one Norwegian county. *Int J Cancer* 1997; 71: 4–8.
- Gustavsson L, Sørensen P, Gustafsson M et al. Efficacy of organised and opportunistic cytological screening for acnr in situ of the cervix. *Br J Cancer* 1995; 71: 498–505.
- Nygård JN, Nygård M, Skare GB et al. Pap smear screening in women under 30 in the Norwegian Coordinated Cervical Cancer Screening Program, with a comparison of immediate biopsy vs. Pap smear triage of moderate dysplasia. *Acta Cytol* 2006; 50: 295–302.
- Hagen B, Skjeldestad FE. The outcome of pregnancy after CO2 laser conization of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 717–20.
- Forsmo S, Hansen MH, Jacobsen BK et al. Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1996; 75: 139–43.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 366: 489–98.
- Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Bd. 10. Lyon: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2005.
- Koss LG. *Diagnostic Cytology and its histopathologic bases*. Philadelphia: Lippincott, 1992: 466.
- Sasieni P, Kitchener P, Patnick J et al. Cervical screening in 20–24-olds. *J Med Screen* 2006; 12: 62–3.

*Manuskriptet ble mottatt 29.9. 2006 og godkjent 16.5. 2007. Medisinsk redaktør Preben Aavitsland.*