

EFFEKTIVARE SCREENING FÖREBYGGER CERVIXCANCER

I Sverige har såväl incidensen som mortaliteten i cervixcancer sjunkit med 50 procent som en trolig följd av vaginalcytologisk screening, vilken infördes på 1960-talet [1]. Den landstingsorganiserade sk gynekologiska hälsokontrollen omfattar kvinnor mellan omkring 25 och 60 år, som kallas till kontroll vart tredje till vart fjärde år.

Dessutom tas ett stort antal cytologiska prov (smear) av gynekologer, andra läkare och barnmorskor i öppen vård. Denna »opportunistiska» screening är mindre kostnadseffektiv, eftersom den innefattar mycket unga kvinnor och lågriskpopulationer från vilka prov tas med onödigt täta intervall.

Omkring 40 000 kvinnor per år belastas med vetskapen att de har cellförändringar, vilka kanske skulle leda till cancer om de lämnades utan åtgärd. Eftersom vi saknar metoder att urskilja vilka cervixförändringar som har större risk än andra att övergå i invasiv cancer behandlas många kvinnor »för säkerhets skull».

Tio år har förflutit sedan Socialstyrelsen utkom med rekommendationer angående gynekologisk hälsokontroll. Det är dags att inventera rutiner och effektivisera verksamheten. Följande frågeställningar behöver debatteras:

Vilka åldersgrupper skall bli föremål för provtagning?

Skall vi lämna lindriga förändringar att självläka eller bör de alltid avlägsnas så fort de upptäcks?

Finns det anledning att under kontrollerade former införa typning för humant papillomvirus (HPV) som komplement till cytologisk screening med målsättningen att därigenom uppnå högre specificitet och undvika onödiga behandlingar?

Humant papillomvirus och cervixcancer

Globalt sett upptäcks varje år omkring en halv miljon nya fall av livmo-

derhalscancer, som därmed är den näst bröstcancer vanligaste cancertypen.

Sedan länge har man misstänkt att något/några agens överförda vid samlag kan påverka utvecklingen mot cervixcancer. Betydelsen av vissa HPV-virus i detta avseende har visats i ett stort antal studier under de senaste 15 åren.

Man har bl a funnit att

1. Minst 95 procent av all cervixcancer innehåller HPV.
2. Endast vissa HPV-typer, främst 16 och 18 förekommer i cervicvävnad.
3. Utveckling mot precancerösa epitel-förändringar är vanligare och går fortare om cervixepitelet innehåller HPV 16 jämfört med andra HPV-typer.
4. Dos-responsrelation föreligger [2].

In vitro-studier har bl a givit följande information:

E6- och E7-generna från HPV 16 och 18 kan transformera epitelceller.

Om sådana celler odlas i speciella system utvecklas ett epitel med maligna drag. Produkter av E6- och E7-generna verkar direkt på proteiner involverade i cellcykelregleringen. E6-proteinet påverkar p53 som förhindrar okontrollerad celltillväxt och förstör DNAs reparationsmekanismer. E7-proteinet förstör komplexet mellan E2F transkriptionsfaktor och retinoblastomproteinet pRB. Därmed upphävs pRBs förmåga att hämma tillväxt [3].

Hög intracellulär aktivitet hos de två nämnda virusgenerna är associerad med ökad proliferation och förmåga att producera tumörer. I invasiv cancer integreras HPV-DNA i cell-DNA genom E1/E2:s kontrollregion. Där förstör detta virus kontrollmekanismen på så sätt att kontinuerligt hög expression av E6- och E7-generna uppstår [4].

HPV kan sålunda ge upphov till precancerösa epitel-förändringar både på cervix och i andra delar av nedre genitalregionen, och utgör en nödvändig men ej tillräcklig orsak till utveckling av invasiv cervixcancer. Vilka andra faktorer som krävs utöver HPV är ännu ej klarlagt, men betydelsen av bl a andra virus och/eller bakteriella agens, tobaksprodukter och hormonell antikon-

ception diskuteras. Nedsatt immunförsvar spelar stor roll [5].

Skivepitelcancer och adenokarcinom

Omkring 90 procent av påvisad cervixcancer utgörs av skivepitelcancer, resten av adenokarcinom. Vaginalcytologisk screening gäller främst förebyggandet av skivepitelcancer. Denna cancerform har i allmänhet ett långt förstadium som kan upptäckas och avlägsnas på ett skonsamt och enkelt sätt. Adenokarcinom, vars relativa incidens nu ökar, utvecklas inte via motsvarande förstadium och är svårare att förebygga. Dessutom har inte cylinderepitelceller tendensen att exfoliera såsom skivepitel och därför fångas de inte lika ofta upp i smear.

HPV 16 förekommer främst i skivepitelcancer, medan adenokarcinom oftare innehåller HPV 18. Kvinnor hos vilka man finner HPV 18 i cervikala celler har i allmänhet inga eller endast lindriga epitelatypier enligt smear. Det är oklart om dessa kvinnor utgör en riskgrupp för utveckling av adenokarcinom.

Enligt rapporter från en del länder ökar cervixcancer, främst adenokarcinom, i yngre åldersgrupper [6, 7].

Effekt av gynekologisk hälsokontroll

Skivepitelcancer på cervix är en lämplig cancerform att rikta förebyggande insatser mot, eftersom den ofta föregås av ett premalignt stadium som är lättidentifierat och hinner upptäckas och avlägsnas. Populationsbaserad vaginalcytologisk screening har förekommit i landstingens regi i snart 30 år. Incidensen av cervixcancer har sjunkit från omkring 23/100 000 till 10/100 000 [8]. Förändringen är tydligast bland 40- till 50-åringar som varit föremål för provtagning under längst tid.

Att just den organiserade hälsokontrollen har varit framgångsrik avspeglas i skillnader i förändring av cervixcancerincidensen i de nordiska länderna. I Norge har man inte förrän nu haft populationsbaserad hälsokontroll. Trots att man där ändå tagit lika många prov som

Författare

EVA RYLANDER

docent, universitetslektor, kvinnokliniken, Danderyds sjukhus.

ANNONS

i Sverige varje år, har det inte resulterat i någon nämnvärd nedgång i antalet fall av cervixcancer [9].

Omkring 500 fall av invasiv cervixcancer rapporteras varje år. En del av dessa upptäcks hos kvinnor som kallats till hälsokontrollen. På så sätt finner vi en del tumörer i ett tidigare skede än vad som blivit fallet om kvinnan sökt själv på grund av symtom, oftast i form av kontaktblödningar. Screeningen bidrar sålunda också till en förskjutning mot cancerfall med bättre prognos.

Cervixscreeningens effektivitet

Vid värdering av verksamhetens effektivitet och relationen kostnad–nytta måste hänsyn tas dels till screeningintervallen, dels till målpopulationens åldersfördelning. Intervall på tre år har visat sig ge bäst utdelning. Den kumulativa incidensen av cervixcancer minskar med 91 procent om prov tas vart tredje år men bara med 2 procent mer om prov tas varje år [9].

Vad beträffar åldersgrupper, rekommenderades ursprungligen kontroll av kvinnor mellan 30 och 50 år, eftersom incidensmaximum för cervixcancer låg i 40–50-årsåldern. Enligt beräkningar ger ett smear som tas mellan 30 och 60 års ålder en 30 gånger större chans att upptäcka en sant precancerös förändring än ett smear som tas i 20-årsåldern.

I Socialstyrelsens allmänna råd från 1985 rekommenderas provtagning från 20 års ålder. Man ansåg att en sådan utvidgad screening skulle vara genomförbar utan att antalet provtagningar ökade, under förutsättning att man höll kontrollintervall på tre år. Regeln om treårsintervall har emellertid inte följts när det gäller provtagning utanför den organiserade hälsokontrollen.

Opportunistisk och indicerad provtagning

Endast omkring en fjärdedel av de omkring 1 miljon prov som tas årligen härrör från den gynekologiska hälsokontrollen. Detta beror till viss del på kallelsesystemet, genom vilket de kvinnor som tagit cellprov på annat håll inom ett och ett halvt till två år före tidpunkten för planerad kallelse kan utslutas.

Övriga cytologiska prov tas i samband med gynekologisk undersökning i öppen vård (opportunistisk screening) eller på grund av tidigare atypi eller anamnes på kondylom (indicerad provtagning). Det har blivit rutin att ta

smear i samband med årlig kontroll hos gynekolog.

Informationen till allmänheten är dock otillräcklig, och många kvinnor har den felaktiga föreställningen att prov bör tas varje år; dessutom tror man att ett normalt prov indikerar att det inte finns någon underlivscancer över huvud taget.

Samband HPV– dysplasi ger ökad provtagning

Som en följd av det allt mer uppmärksammade sambandet mellan humant papillomvirus och cervixatypier har cytologisk screening kommit att innefatta även en del tonåringar från vilka prov tas i samband med preventivmedelsrådgivning och besök på STD- och ungdomsmottagningar. Som försvar för denna provtagning framhålls dels att det är individer med förhöjd risk som frekventerar dessa mottagningar, dels att cervixcancer har ökat något i de yngre åldersgrupperna.

Argument mot provtagning av yngre kvinnor baseras på det faktum att flertalet av de upptäckta cellförändringarna beror på HPV-infektioner som i hög utsträckning självläker, att invasiv cervixcancer är ytterst ovanlig före 25 års ålder, samt att om den uppträder, detta sker efter ett kort förstadium som inte medger att förändringen fångas i tid.

Cellförändringars specificitet

Av samtliga cytologiska prov i Sverige visar mellan 4 och 8 procent någon avvikelse. Variationen beror delvis på olika bedömningskriterier vid de cytologiska laboratorierna. Målpopulationens ålderssammansättning har även betydelse. Antalet upptäckta fall av stark atypi håller sig dock relativt konstant atypi omkring 1 procent. Eftersom fler yngre kvinnor undersöks idag än för 10–15 år sedan, upptäcks många lindriga cellförändringar. Från Bristol rapporteras att frekvensen lätt till måttligt atypiska prov ligger på 12 procent i åldersgruppen 20 till 24 år [10].

Prevalensen har stigit påtagligt de senaste fem åren, och författarna diskuterar tänkbara orsaker till denna förändring. De menar att en ökad tendens att anmäla läkare för felbehandling skulle innebära att cytologen hellre faller än friar om ett prov är det minsta avvikan-

de. Det är svårt att enbart medelst smear skilja olika typer av förändringar åt, och därför genomgår flertalet kvinnor utredning med inspektion genom kolpo-

skop och riktade biopsier för histopatologisk bedömning. Den låga specificiteten i cervixcancerförebyggandet illustreras av de beräkningar som visar att även om uttalat precancerösa förändringar föreligger enligt histopatologisk bedömning, är risken inte mer än 10 procent att invasiv cancer skulle utvecklats om de lämnades obehandlade [11, 12].

Hur skall vi ta hand om kvinnor med lindriga cervixatypier?

Även om inte de yngsta kvinnorna skulle ingå i målpopulationen för cytologisk screening, kommer en ansenlig mängd lindriga och oklara cellförändringar att upptäckas. Delade meningar råder om bästa sättet att handlägga sådana. Förespråkare för ett aktivt handlande menar att alla grader av atypier skall avlägsnas efter det att förändringens allvarlighetsgrad har verifierats histopatologiskt. Detta tillvägagångssätt medför en risk för överbehandling, vilken enligt vissa studier ligger på mellan 24 och 37 procent. Förespråkare för en expektativ hållning menar att det räcker med regelbundna smearkontroller för unga kvinnor med lindriga cellförändringar. Målet är att invänta en eventuell spontanläkning.

Nackdelen med ett sådant omhändertagande är dels uppbundenheten och kostnaderna på grund av upprepade kontroller, dels risken för låg patientföljsamhet (t ex på grund av byte av bostadsort). Det hela blir inte lättare av vetenskapen att upp till 30 procent av kvinnor med allvarliga förstadietill cervixcancer ursprungligen hade lindriga eller oklara cellförändringar, och att en del s k »missade» cancerfall från början signalerade med oklara atypier som negligerades. Man har inte kunnat visa några ekonomiska fördelar med upprepat kontrollerande i stället för omedelbar behandling [13].

Vad beträffar de psykologiska aspekterna på olika föhållningssätt, måste hänsyn tas till den enskilda individens värdering. Medan en kvinna upplever det mycket traumatiskt att bli rekommenderad behandling, är det lika påfrestande för en annan kvinna att behöva gå på täta kontroller.

HPV-detektion

Av ovan diskuterade skäl, och på grund av det faktum att vaginalcytologin ej lämpar sig för screening i u-länder, har man efterlyst metoder som kan ersätta/komplettera den. HPV-detektion är ett sådant alternativ, eftersom det bl a

är visat att förekomst av HPV 16 är associerad med en minst tio gånger ökad risk för precancerösa cervixförändringar [14].

HPV-prevalensen varierar i olika åldrar med högsta frekvens (20–30 procent) bland 18- till 25-åringar [15]. Det sker en gradvis nedgång i HPV-prevalensen efter 30 år, och i åldersgrupper över 35 år påvisas HPV hos omkring 4 procent (HPV 16 i 1 procent). HPV 16-förekomst hos kvinnor i åldrar över 35 år misstänks bero på persisterande virus och i så fall skulle risken för utveckling av cervixcancer kunna vara förhöjd [15].

Flera studier pågår för att värdera HPV-typning som komplement till vaginalcytologisk screening [16]. HPV-typning skulle kunna utnyttjas som vägledning vid oklara och lindriga cellförändringar. Dessutom diskuteras om HPV-typning i något skede av kvinnans liv skulle kunna ersätta smear så att totalantalet prov kunde reduceras [15].

Det kan vara svårt att få adekvata resultat vid screening av de yngsta kvinnorna, eftersom de är positiva för olika HPV-typer vid olika provtagningstillfällena. Detta har hänförs till hög exponering och nysmitta på grund av sexualvanorna [17]. HPV-typning av yngre kvinnor skulle därför sannolikt leda till behov av kontrollprov, dessutom ge upphov till stor oro och därmed belastat sjukvården i stället för att avlasta den.

Ett sådant antagande styrks av resultaten från en screening med både smear och HPV-typning av 2 000 kvinnor i 20- till 40-årsåldern, i vilken Cuzick och medarbetare fann avvikelser som krävde utredning hos 11,6 procent [18].

Om HPV-screening riktas mot kvinnor över 35 år skulle vi troligen undvika ohanterligt höga frekvenser av atypiska prov och sannolikt erhålla högre specificitet, eftersom de få kvinnor i högre åldrar som är HPV 16-positiva sannolikt har persisterande infektion på cervix.

Psykologiska aspekter och kostnader

Omkring 1 miljon smear tas årligen i Sverige. Om minst 4 procent av dem visar någon typ av förändring krävs ny provtagning av 40 000 kvinnor och vidare utredning av mer än hälften av dessa.

Enligt resultat av en enkät till landets kvinnokliniker behandlas varje år minst 15 000 kvinnor på grund av olika grader

av cellförändringar. Därutöver sker många behandlingar hos gynekologer i öppen vård. Eftersom vi idag inte kan urskilja de atypier som kommer att progrediera från dem som skulle gå i regress, är vi tvungna att behandla många kvinnor för säkerhets skull. Det psykiska trauma som det innebär för en del kvinnor att få besked om cellförändringar, och den oro hela proceduren med kontroller och behandling medför har inte tagits tillräcklig hänsyn till i den löpande sjukvårdsrutinen.

För att dessa kvinnor skall kunna lugnas krävs såväl kunskap och tålamod som tid av den person som har kontakt med patienten.

Kostnader för screening har uppskattats till 150 miljoner kronor, och för omhändertagande av kvinnor med precancerösa och andra portioförändringar till ungefär 200 miljoner kr årligen. Kostnader för »åtgärder för säkerhets skull» blir omkring 180 miljoner om man antar att endast 10 procent av »förstadier» verkligen är precancerösa.

EUs rekommendationer

EU-programmet »EU against cancer» har givit ut rekommendationer angående kvalitetssäkring i cervixcancer-screening [19]. Bland råd som har relevans för verksamheten i Sverige kan nämnas följande:

1. Screening föreslås börja först vid 25 års ålder och ske vart tredje till femte år upp till 65 års ålder. Detta skulle innebära 8–13 provtagningar under livstiden för kvinnor med normala prov.
2. För att undvika onödiga provtagningar bör barnmorskor, läkare och kvinnorna själva upplysas om att tätare provtagning än vart tredje år inte är meningsfullt om tidigare prov varit normala. Sjukvårdsbudgeten belastas utan att ökad säkerhet uppnås.
3. Ett enhetligt program för uppföljning av avvikande cytologiska prov bör utarbetas.

Litteratur

1. Mählck CG, Jonsson H, Lenner P. Pap smear screening and changes in cervical cancer mortality in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 44: 267-72.
2. Munoz N, Bosch FX. HPV and cervical neoplasias. Review of case-control and cohort studies. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds. *The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus*. IARC Sci Publ 1992; no 119: 251-61.
3. zur Hausen H. Papillomavirus in anogenital cancer as a model to understand the role in

human cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 4677-81.

4. Smith PP, Friedman CL, Bryant EM, McDougall JK. Viral integration and fragile sites in human papillomavirus immortalized human keratinocyte cell lines. *Genes Chromosom Cancer* 1992; 5: 150-7.
5. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer – overview. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds. *The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus*. IARC Sci Publ 1992; no 119: 3-23.
6. Kruger Kjaer S, Brinton L. Adenocarcinomas of the uterine cervix: The epidemiology of an increasing problem. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 486-98.
7. Wijngaarden WJ, Duncan ID, Hussain KA. Screening for cervical neoplasia in Dundee and Angus: 10 years on. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 137-42.
8. Swedish Board of Health and Welfare. Cancer incidence in Sweden 1992. Centre for epidemiology. Swedish Cancer Registry.
9. Hakama M, Miller AB, Day NE, eds. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Sci Publ 1986.
10. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet* 1995; 345: 1469-73.
11. Bergström R, Adami HO, Gustafsson L, Pontén J, Sparén P. Detection of preinvasive cancer of the cervix and subsequent reduction in invasive cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1050-7.
12. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasias; a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
13. Flannely G, Anderson D, Kitchener HC, Mann EM, Campbell M, Fisher P et al. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. *BMJ* 1994; 308: 1399-1403.
14. Johnson N, Sutton J, Thornton JG, Lillford RJ, Johnson VA, Peel KR. Decision analysis for the best management of mildly dyskaryotic smears. *Lancet* 1993; 342: 91-6.
15. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP et al. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 919-23.
16. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ et al. HPV testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
17. Evander M, Edlund K, Gustafsson Å, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E et al. Human papillomavirus infection is transient in young women. A population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1026-30.
18. Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1994; 69: 167-71.
19. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A Suppl 4 s1-38.

Se även artikeln på sidan 365 i detta nummer.