

Langtidsopfølgning af kvinder med let abnormt smear

Overlæge Aage Knudsen, overlæge Erik Søgaard Andersen, overlæge Karsten Nielsen & bioanalytiker Preben Sandahl

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus Nord, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling og Patologisk Institut

Resume

Introduktion: Ved indførelsen af organiseret screening for livmoderhalskræft valgtes i Nordjyllands Amt en konservativ strategi med cytologisk opfølgning ved let abnormt smear. I dette arbejde præsenteres resultaterne med vægt på kompliance i forhold til opstillede retningslinjer for opfølgning og senere abnorme fund.

Materiale og metoder: En kohorte på 1.072 kvinder med let abnormt smear i 1995 eller 1996 blev identificeret i Patologisk Instituts database.

Resultater: I overensstemmelse med retningslinjerne blev ældre kvinder og kvinder med excessivt reparative forandringer eller atypisk metaplasi genundersøgt tidligere end andre. En restgruppe på 10-20% blev genundersøgt mindst seks måneder senere end rekommanderet. Atypisk metaplasi var den største risikofaktor for senere påvisning af dysplasi, idet femårsestimatet for senere påvisning af mindst let dysplasi var 41%. I hele materialet fik 452 kvinder senere påvist abnorme fund. Heraf havde 186 kvinder mindst let dysplasi. Der blev diagnosticeret to cancertilfælde.

Diskussion: Cytologisk opfølgning efter de her anvendte retningslinjer er en sikker metode ved fund af let abnormt smear. Fokus på compliance må øges. Kvinder med atypisk metaplasi og kvinder med atypiske celler må prioriteres til tidlig genundersøgelse. Histologisk udredning ved atypisk metaplasi må overvejes. Aldersdifferentieret opfølgning kan ikke anbefales.

I modsætning til i mange andre lande blev den organiserede screening for livmoderhalskræft i Danmark koordineret centralt og udlagt til amterne [1]. Dette førte til regionale forskelle i de opstillede screeningsprogrammer, og først de senere år efter udgivelsen af Sundhedsstyrelsens betænkning i 1986 [2] er der opnået en vis ensartethed i amternes anbefalede screeningsmønster [3]. Denne organisering har ligeledes været årsag til forskelle i rekommandationer ved positive cervixcytologiske fund. Dette gælder særlig for fund, hvor den videnskabelige evidens for håndtering er uklar, såsom ved let abnormt smear (kondylom, atypisk metaplasi, excessivt reparative forandringer og atypiske celler) [4-6]. I Nordjyllands Amt valgtes man en konservativ strategi ved fund af let abnormt smear med cytologisk opfølgning efter interval, afhængig af den primære cytologiske diagnose. Ved fund af kondylom hos kvinder på mindst 30 år og/eller atypisk metaplasi anbefaledes opfølgning efter seks måneder. Ved fund af kon-

dylom hos kvinder yngre end 30 år og/eller atypiske celler blev der tilrådet opfølgning efter 12 måneder, mens der ved excessiv *tissue*-reparativ forandring blev givet en individuel rekommandation; oftest tilrådedes kontrol efter 3-6 måneder. Disse retningslinjer har uændret været i anvendelse siden 1995. Vi har tidligere præsenteret resultaterne af cervixcytologisk opfølgning af let dysplasi [7] og fremlægger i dette arbejde tilsvarende resultater for let abnormt smear med vægt på compliance, senere fund af dysplasi/cancer og behandling.

Materiale og metoder

Alle kvinder, der var registreret i Patologisk Instituts database i årene 1995 og 1996 med førstegangsdagnosen let abnormt smear, blev inkluderet i undersøgelsen (n = 1.072). Med skæringspunkt den 1. januar 2003 blev resultater for senere cytologisk opfølgning, histologisk udredning og behandling samt tidspunkter for nævnte registreret. Endvidere blev flytning til et andet amt, bedømt ved bopælsadresse på skæringspunktet, noteret. I et vist omfang blev oplysningerne valideret ved journalgennemgang og/eller kontakt til de kontrollerende læger. I alt 88 kvinder, hos hvem der ikke var foretaget opfølgning, blev ekskluderet fra undersøgelsen. I alt 65 kvinder var flyttet til et andet amt, to var behandlet hos egen læge formentlig med kryobehandling, to var laserbehandlet for kondylom på portio, to var døde, mens der ikke var yderligere oplysninger for de resterende 17 kvinder. Analyse materialet omfattede således 984 kvinder. Observationstiden blev defineret som tiden fra indgangscytoplogien til den seneste kontrolundersøgelse eller behandling, hvis en sådan var foretaget.

Den statistiske analyse af materialet er foretaget ved hjælp af computerprogrammet NCSS 2001. Der er anvendt logistisk regressionsanalyse til bedømmelse af relevante faktoreres indflydelse på tidspunktet for første kontrolundersøgelse efter indgangscytoplogien. Risikoen for progression i tilstanden over tid, defineret som histologisk påvisning af mindst let dysplasi, er estimeret ved udregning af den kumulative incidens [8], hvilket muliggør korrektion for konkurrerende udfald i form af behandling uden progression. Aktuelle faktoreres eventuelle uafhængige indflydelse på risikoen for påvisning af mindst let dysplasi i observationsperioden blev bedømt ved Cox-regression. I nævnte analyser er det antaget, at en eventuel indvirkning af alderen er lineær. Signifikansniveauet valgtes til 5%.

Resultater

Fordelingen af indgangsdagnoserne hos de 984 kvinder i undersøgelsen var som følger: kondylom (n = 441), kondylom og

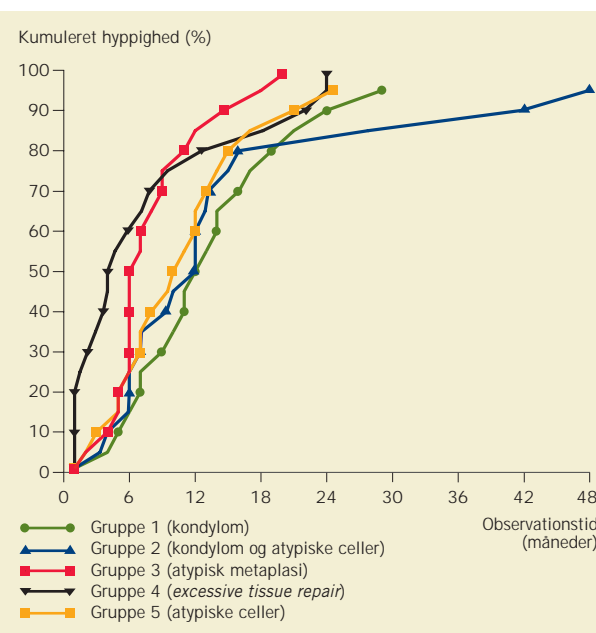
VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Karakteristika for grupper efter indgangscytologi. Alder og tidspunkt for første kontrolundersøgelse er angivet som median med 5 og 95 percentiler i parentes.

Gruppe	Indgangscytologi	n	Alder, år	Tidspunkt for første kontrolundersøgelse, måneder
1	Kondylom	441	24 (18-48)	12 (4-29)
2	Kondylom og atypiske celler	45	24 (16-48)	12 (3,3-47)
3	Atypisk metaplasi	76	32 (20-60)	6,5 (2-18)
4	<i>Excessive tissue repair</i>	13	51 (20-63)	4 (1-22)
5	Atypiske celler	409	30 (19-63)	10 (2-25)

atypisk metaplasi (n = 6), kondylom og atypiske celler (n = 45), atypisk metaplasi (n = 68), atypisk metaplasi og atypiske celler (n = 2), atypiske celler (n = 409) og excessiv reparativ forandring (n = 13). Ved gennemgang af materialet var det åbenbart, at atypisk metaplasi havde dominans over for såvel kondylom som atypiske celler, hvad angår risikoen for progression. Således er materialet grupperet som angivet i **Tabel 1**, hvor karakteristika for de enkelte grupper er tabelleret. Samstilles den mediane alder for gruppe 1, 5 og 3 i nævnte rækkefølge, bemærkes en signifikant højere værdi fra gruppe 1 til 5 til 3 ($p < 0,00001$, Jonckheere-Terpstra-test). Kvinder med excessiv reparative forandringer var ældre end de øvrige ($p < 0,001$, Mann-Whitney U-test).

Der blev foretaget 3.536 cervixcytologiske prøver og 347 histologiske udredninger i observationsperioden, der var median 51 (1-95) måneder. I alt 94 af de cervixcytologiske prøver blev bedømt som uegnede. Den første kontrolundersøgelse blev udført efter median 11 (1-84) måneder, hvor værdierne i parentes som lige ovenfor angiver 5 og 95 percentiler). Den kumulerede hyppighed for første kontrolundersøgelse er afbildet stratificeret efter indgangscytologigruppe i **Figur 1**. Det ses, at for gruppe 1-5 i rækkefølge var henholdsvis 15%, 25%, 50%, 60% og 25% blevet genundersøgt efter et halvt år, mens tilsvarende procentsatser efter et år var: 50, 60, 85, 80 og 65%. Dikotomiseres gruppe 1 efter alder på 30 år, var procentsatserne for de yngste og ældste angivet som ovenfor: 10% vs. 30% og 40% vs. 65%. Sammenlignes tidspunktet for første kontrolundersøgelse i gruppe 1, 2 og 5 med tilsvarende i gruppe 3 og 4 påvises en signifikant median forskel på fem måneder ($p < 0,00001$, Mann Whitney U-test). Således genundersøgte kvinder med atypisk metaplasi og excessiv reparativ forandring signifikant tidligere end kvinder i de øvrige grupper. Ved logistisk regression med tidspunktet for første genundersøgelse som den dikotome afhængige variabel (større eller mindre end medianen) og alder samt indgangscytologidiagnose (referencegruppe = gruppe 1, kondylom) som uafhængige variable påvises det, at alder havde signifikant selvstændig indvirkning på genundersøgelsestidspunktet (odds-ratio

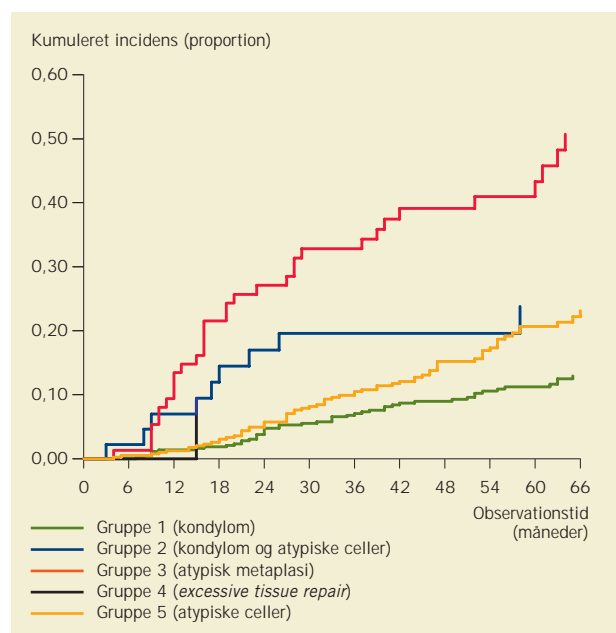


Figur 1. Afbildning af den kumulerede hyppighed for første kontrolundersøgelse for hver indgangscytologigruppe.

(OR) 0,94, $p < 0,00001$). Kvinder med atypisk metaplasi blev genundersøgt signifikant før kvinder med kondylom (OR 0,21, $p < 0,00001$), mens kvinder med atypiske celler og kondylom (OR 0,78, $p = 0,45$), excessiv reparative forandringer (OR 0,43, $p = 0,25$) eller (atypiske celler (OR 0,94, $p = 0,68$) ikke blev genundersøgt signifikant tidligere end kvinder med kondylom. Ældre kvinder og kvinder med atypisk metaplasi blev genundersøgt signifikant tidligere end andre.

Af de 984 kvinder i analysen fik 559 (57%) ikke siden påvist abnorme fund. Hos de 425, der igen havde abnorme fund, blev der påvist følgende, hvor den alvorligste histologiske diagnose er angivet: let dysplasi (n = 34), moderat dysplasi (n = 34), svær dysplasi (n = 81), carcinoma in situ (n = 35) og heraf invasiv cancer (n = 2). Således påvises der hos 186 kvinder mindst histologisk let dysplasi. De to cancertilfælde blev begge diagnosticeret 21 måneder efter indgangscytologien (i begge tilfælde atypiske celler) med første genundersøgelse efter 15 måneder henholdsvis 19 måneder. Det første tilfælde, stadium 1A1, blev fundet ved konisation, hvor der præoperativt var fundet histologisk svær dysplasi. I det andet tilfælde var der efter 19 måneder og 21 måneder blevet påvist cytologisk svær dysplasi, hvorefter der blev foretaget konisation med fund af cancer stadium 1B, hvor der ikke var makroskopisk tumor, men en fladeudbredelse på 8 mm. Ved en efterfølgende Wertheim-operation blev der ikke fundet nogen resttumor. Den kumulerede estimerede incidens af påvist mindst let dysplasi er vist i **Figur 2**, stratificeret efter gruppe. Ved Cox-regressionsanalyse undersøgte den selvstændige indvirkning af indgangscytologigruppe og kvindens alder på risikoen for senere påvisning af let dysplasi (**Tabel 2**. Indgangscytologigruppe 1 (kondylom blev valgt som referencegruppe)). Kvin-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 2. Estimeret kumuleret incidens af mindst let dysplasi stratificeret efter indgangsgruppe.

der tilhørende gruppe 3, 2 og 5 havde henholdsvis en 5,4 gange, 2,5 gange, 2 gange overrisiko i forhold til gruppe 1 for senere påvisning af mindst let dysplasi. Alder var ikke nogen signifikant selvstændig indflydelse på risikoen for senere påvisning af dysplasi.

I alt 179 kvinder blev behandlet, heraf fik 137 foretaget konisation og 33 kryoterapi på baggrund af cervixdysplasi, mens ni blev hysterektomeret eller fik foretaget et cervixdestruktivt indgreb på en anden indikation. Fireogtyve kvinder blev behandlet uden påvist histologisk moderat dysplasi, heraf havde 11 ikke histologisk påvist dysplasi. I de fleste tilfælde var der tale om en ændring i de cytologiske fund, der gav anledning til diagnostisk konisation.

De ekskluderede 88 kvinder var signifikant yngre end de 984 kvinder, der indgik i undersøgelsen ($p = 0,003$, Mann-Whitney-test). Fordelingen af undertyper i indgangscytologien var som følger med tilsvarende værdier for kvinderne i undersøgelsen i parentes: kondylom 66% (50%), atypisk me-

taplasi 2,2% (8,6%), excessiv reparativ forandring 3,4% (1,3%) og atypiske celler 37% (46%).

Diskussion

Om en kvinde møder op til anbefalet cervixcytologisk kontrol afhænger i høj grad af emotionelle, kulturelle og sociale/økonomiske forhold hos hende [9-10]. I et dansk studie er det vist, at et flertal af kvinderne ønsker information fra egen læge frem for fra Patologisk Institut [11]. I dette studie skulle kvinder med kondylom og alder over 30 år samt kvinder med atypisk metaplasi genundersøges efter seks måneder, men efter 12 måneder observeredes, at blot henholdsvis 65% og 85% var blevet undersøgt igen. For de øvrige grupper er det ligeledes klart, at der er en restgruppe på 10-20%, som bliver efterundersøgt relativt sent og mindst seks måneder efter det rekommanderede (Figur 1). Dette gælder særlig for unge kvinder, idet alder fandtes at være signifikant negativt relateret til tidspunktet for første kontrolundersøgelse, uafhængig af indgangscytologigruppe. For begge cancertilfælde, som blev påvist i vores arbejde, var der tale om en forsinkelse i genundersøgelsestidspunkt i forhold til det rekommanderede på henholdsvis tre og syv måneder, hvor det mest fremskredne stadium, stadium 1B, fandtes hos kvinden, der blev undersøgt syv måneder efter det rekommanderede. Denne forsinkelse kan have været afgørende for fundet af stadium 1B og ikke stadium 1A. Det noteres ligeledes, at mange kvinder faktisk blev undersøgt betydeligt før det anbefalede tidspunkt. Det er i denne undersøgelse ikke muligt at klarlægge årsagerne til den suboptimale kompliance, men den kan næppe alene forklares af forhold hos kvinderne. Den information, kvindens gives, og de logistiske forhold omkring genundersøgelsen, spiller formentlig en større rolle.

Efter at *Patten* for mere end 25 år siden beskrev atypiske pladeepitelceller med varierende grader af cytoplasmatiske modning [12], er der fremkommet flere studier, hvori der vises stor risiko for senere påvisning af dysplasi ved atypisk metaplasi [13, 14]. Klassifikation af atypiske pladeepitelceller i cervixcytologiske prøver giver anledning til betydelige problemer [15], og formentlig derfor ser man nogen spredning i de rapporterede estimater af risikoen, 13-50% over en femårsperiode. I vores opgørelse, hvor klassifikationen af let abnormt smear er i overensstemmelse med de anbefalede retningslinjer fra Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi [16], ses kvinder med let abnormt smear at udgøre en højrisikogrube for senere påvisning af dysplasi. Risikoen for påvisning af mindst histologisk let dysplasi over en femårsperiode estimeredes til 41% ved atypisk metaplasi, 24% ved kondylom og atypiske celler, 21% ved atypiske celler alene og 11% ved kondylom (Figur 2). Fortolkes disse fund på basis af den foreliggende viden om cervixprækankrosernes naturhistorie [17] samt det forhold, at der er relativt dårlig overensstemmelse mellem cytologiske fund og fundene ved histologisk udredning [18], er progression i tilstanden mindre sandsynlig. Sna-

Tabel 2. Cox-regressionsanalyse af faktorerens indflydelse på risikoen for påvisning af mindst histologisk let dysplasi. B er regressionskoefficienten, SE er standard error, RR den tilsvarende risk ratio, KI er 5 og 95% konfidensværdier for RR. Gruppe 1 (kondylom) er referencegruppe.

Gruppe	B	SE	p-værdi	RR	KI for RR
2	0,93	0,35	0,007	2,5	1,3-5,0
3	1,7	0,22	<0,0001	5,4	3,5-8,3
4	0,70	0,73	0,34	2,0	0,48-8,3
5	0,70	0,18	<0,0001	2,0	1,4-2,8
Alder	-0,01	0,007	0,09	0,99	0,98-1,00

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

rere var der sværere forandringer til stede på tidspunktet for indgangscytologien end påvist. Flere forfattere anbefaler i harmoni hermed, at der ved alle tilfælde af abnormt smear bør foretages kolposkopisk vejledt histologisk udredning [4, 5]. I nærværende arbejde med cytologisk kontrol af 984 kvinder med let abnormt smear påvistes der ikke senere forandringer hos 57%. Disse kvinder undgik dermed ubehaget ved histologisk udredning og ligeledes de mulige psykologiske eftervirkninger [19]. Hos de resterende forekom der to cancertilfælde, hvoraf det ene fandtes i tidligste stadium med ubetydelig risiko for recidiv efter behandling. Det andet tilfælde giver anledning til yderligere overvejelser, idet der her, ud over en betragtelig forsinkelse i genundersøgelse i forhold til det rekommanderede, ydermere var tale om tidlig stadium 1B med de heraf følgende behandlingsmæssige og prognostiske konsekvenser. Man kan ikke udelukke, at en tidligere histologisk udredning kunne have ført til en tidligere diagnose og behandling.

Sammenfattende må man vurdere, at cytologisk opfølgning efter de her anvendte retningslinjer er en sikker metode til påvisning af let abnormt smear. Undersøgelsens resultater peger desuden på, at fokus på kompliance må øges, at kvinder med atypisk metaplasia og kvinder med atypiske celler, særlig kombinationen atypiske celler og kondylom må prioriteres til tidlig genundersøgelse, hvor histologisk udredning ved atypisk metaplasia må overvejes, samt at aldersdifferentieret opfølgning ikke kan anbefales.

Korrespondance: Aage Knudsen, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Aalborg Sygehus Nord, DK-9000 Aalborg. E-mail: aageknudsen@dadlnet.dk

Antaget: 23. juli 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Tak til Nordjyllands Lægekredsforenings Forskningsfond, som har ydet økonomisk støtte til forskningsprojektet.

Litteratur

1. Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:2260-5.
2. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft. København: Sundhedsstyrelsen, 1986.
3. Bigaard J, Hariri J, Lynge E. Cervical cancer screening in Denmark. *Eur J Cancer* 2000;36:2198-204.
4. Alanen KW, Elit LM, Molinaro PA et al. Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 1998;84:5-10.
5. Flannely G, Campbell MK, Meldrum P et al. Immediate colposcopy or cytological surveillance for women with mild dyskaryosis: a cost effectiveness analysis. *J Public Health Med* 1997;19:419-23.
6. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB et al. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998;91:973-6.
7. Knudsen A, Nielsen K, Sandahl P et al. Long-term follow-up of women with first-time diagnosis of mild dysplasia detected by cytological examination of the cervix. *Ugeskr Læger* 2003;165:2183-7.
8. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695-706.
9. Khanna N, Phillips MD. Adherence to care plan in women with abnormal Papanicolaou smears: a review of barriers and interventions. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:123-30.
10. Hermens RP, Hak E, Hulscher ME et al. Do general practices adhere to organizational guidelines for effective cervical cancer screening? *Fam Pract* 1998;15:112-18.
11. Andreassen LJ, Holund B, Jeune B et al. Screening against cervical cancer. Experiences, attitudes and knowledge of women in the county of Funen. *Ugeskr Læger* 1998; 160:405-9.
12. Patten SF. *Diagnostic cytopathology of the uterine cervix*. Basel: Karger, 1978.
13. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35.
14. Qudus MR, Sung CJ, Steinhoff MM et al. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer* 2001;93:16-22.
15. McGrath CM. ASCUS in Papanicolaou smears. *Am J Clin Pathol* 2002;117: S62-75.
16. Lidang M, Hariri J, Nielsen K et al. Anbefalede retningslinjer for danske patologi-afdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft. København: <http://www.dspac.org/juni> 2004.
17. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
18. Andersen ES, Nielsen K, Pedersen B. The reliability of preconization diagnostic evaluation in patients with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:143-7.
19. Idestrom M, Milsom I, Andersson-Ellstrom A. Women's experience of coping with a positive Pap smear: a register-based study of women with two consecutive Pap smears reported as CIN 1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82: 756-61.