

**Conisering som behandling av CIN(cervical
intraepitelial neoplasi) - betydningen av fri
reseksjonsrand i operasjonspreparatet for
prognose**

En retrospektiv populasjonsbasert langtidsstudie av pasienter behandlet i
tidsrommet 1980 –1984

Kandidat: Stud. med Tommy Arnesen

Veileder : Professor/overlege Anne Ørbo, Morfologisk avdeling UiTø, Patologisk

anatomisk avdeling, UNN

Tromsø, 28.07.2003

INNLEDNING:	3
Bakgrunn:	3
Kvinnelige genitalias anatomi:	3
Histopatologisk inndeling ved celleforandring på livmorhalsen:	4
Forekomst av livmorhalskreft:	5
Sykdoms forløp hvis cervix cancer:	5
Mortalitet av cervixcancer:	6
Forebygging av livmorhalskreft-screening:	6
Prøvetakingsprosedyre	7
Screening sammenliknet med naboland:	7
Risikofaktorer til CIN:	8
Naturlig forløp av CIN som ender med livmorhalskreft:	8
Behandling av CIN	9
Conisering	9
Bivirkninger etter conisering:	10
MATERIALE OG METODE:	11
RESULTATER:	12
DISKUSJON:	13
KONKLUSJON:	16
REFERANSELISTE:	17
FIGURER/TABELLER:	23
Figur 1: Livmor, eggleder og eggstokker	23
Figur 2: Terminologi og klassifiseringssystemer av celleforandringer i livmorhalsen	24
Figur 3: Morfologien til de ulike stadiene av dysplasi	25
Figur 4: CIN 2 (38;172)	26
Figur 5: CIN 3 (38;169)	27
Figur 6: Prøvetakning fra livmorhalsen med spatel og børste	28
Figur 7: Utviklingen av CIN	29
Tabell 1:	30
Tabell 2:	30
Tabell 3:	30
Tabell 4:	30
Tabell 5:	31
Tabell 6:	31
Tabell 7:	31
Tabell 8:	32
Tabell 9:	33

INNLEDNING:

Bakgrunn:

Celleforandringer på livmorhalsen regnes som et forstadium til livmorhalskreft og i Norge bruker vi betegnelsen CIN (cervical intraepitelial neoplasi) om denne sykdommen. Denne betegnelsen er kjent for de fleste som behandler eller diagnostiserer underlivssykdommer. CIN kan utvikle seg til livmorhalskreft dersom tilstanden forblir ubehandlet. Behandlingen av høygradig CIN består i å fjerne livmorhalsen lokalt ved et inngrep som kalles konisering, hvor man fjerner en konusformet bit av livmorhalsen. For de fleste av pasientene er dette et helbredende inngrep. Konuspreparatet blir alltid undersøkt av patolog for å utelukke kreft og for å sikre at alle forandringene er fjernet. I en del tilfeller vil man se at reseksjonsranden mot den gjenværende livmoren inneholder vev med celleforandringer. I denne oppgaven har vi undersøkt om celleforandringer i reseksjonsranden har betydning for residiv av CIN eller for utvikling av livmorhalskreft.

Kvinnelige genitalias anatomi:

Livmorens (uterus) nedre del kalles livmorhalsen eller cervix uteri (fig. 1).

Livmorhalsens overflate består hovedsakelig av to typer celler som danner plate- og sylinderepitel. Sylinderepitelet finnes i livmorhalskanalen, mens plateepithelet dekker slimhinnene i skjeden og store deler av livmorhalsen. Området der disse to celledypene møtes kalles transformasjonssonen. Etter puberteten, med endringer i skjedens PH-verdi

og starten på et seksuelt aktivt liv, er det tynne sylinderepitelet ikke lenger egnet til å beskytte livmorhalsen. Sylinderepitelet rundt transformasjonssonen omdannes til et flerlaget plateepitel ved en naturlig, kontinuerlig prosess. Det er i denne prosessen noe kan gå galt slik at cellene utvikler seg i en ondartet retning (1).

Histopatologisk inndeling ved celleforandring på livmorhalsen:

Celleforandringer på livmorhalsen danner et morfologisk kontinuum som ligger mellom det normale epitelet og invasiv cancer. Den histopatologiske klassifiseringen av denne tilstanden har alltid vært vanskelig for patologene. Dette har resultert i flere ulike klassifiseringssystemer som har vært benyttet i ulike land og innenfor ulike perioder. De tre mest vanlige har vært WHO's system dysplasi-klassifikasjonen, CIN klassifikasjonen og SIL klassifikasjonen (Fig 2). WHO's klassifikasjon bruker terminologien lett, moderat og grov dysplasi. Bethesedaklassifiseringen SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) er et system som brukes bl.a. i USA og en del andre land. Inndelingen har kun to grader, lav gradig og høygradig. Hensikten med dette er å øke reproduserbarheten av diagnosen (2). CIN inndelingen er også en tredelt klassifikasjon (fig. 2). Denne er mye i bruk i Norge.

CIN defineres som cervicale intraepiteliale neoplasi. Ved CIN 1 sees umodne celler med forstørret hyperkromatisk kjerne og økt antall mitoser i nedre en tredel av epitelet. Ved grad 2 sees slike forandringer i nedre halvdel til nedre 2/3 av epitelet. Grad 3 (CIN 3) som er grov atypi og carcinoma in situ (CIS) er en tilstand der hele tykkelsen av cervikal

epithelet er endret med de samme forandringene.(Fig 3) Hvis ikke basalmembranen er intakt blir tilstanden definert som invasiv carsinom. (Fig. 4, og 5) (3).

Forekomst av livmorhalskreft:

På verdensbasis er livmorhalskreft et stort helseproblem og en av de hyppigste dødsårsakene hos kvinner. I Norge rammes ca 350 kvinner av livmorkreft hvert år. Dette utgjør ca 25% av all kreft i kvinnens reproduksjonsorganer. 80% av disse er plateepitelcarcinomer oftest lokalisert i overgangssonen mot sylinderepitel i cervicalkanalen. Tilstanden er sjelden hos kvinner før 25 års alderen, men etter dette er det stigende insidens (4).

Sykdoms forløp hvis cervix cancer:

Sykdomsforløpet er avhengig av sykdommens spredning ved diagnosepunktet (5,6). Risiko for død øker med en faktor på 2,5 for hvert stadium, det vil si at behandling blir mindre effektivt når svulsten har spredt seg (7). Ved stadium 1, der det ikke er spredning utenom livmorhalsen er overlevelse i 5 år nært 90%. Ved stadium 2 og 3, der kreften har spredd seg til kun underlivet, er overlevelse i 5 år respektive 60 og 30%. Ved stadium 4, ved spredning utenfor bekkenet, er sjansen for å overleve i 5 år mellom 25-30% (1).

Mortalitet av cervixcancer:

I 1997 døde 134 kvinner av cervix cancer i Norge og det var registrert 359 nye tilfeller (8). Sammenliknet med verden for øvrig dør ca. 190 000 kvinner årlig av denne type kreft (9). Sykdommen er hyppigst i aldersklassen 35-70 år (4).

Det nye som er under utvikling nå er vaksinasjon mot HPV som igjen skal redusere insidensen av CIN. Det vil enda ta mange år før vi får resultater av denne forskningen (10).

Forebygging av livmorhalskreft-screening:

De fleste tilfeller av livmorhalskreft finnes i aldersgruppen 35-70 år, og etter dette minker insidensen. Hvis man har funnet celleforandringer i livmorhalsen vil man ta regelmessige celleprøver av livmorhalsen (1-2 ganger årlig). Disse prøvene er enkle og lite plagsomme for pasienten og gjøres rutinemessig av fastlege ute i distriktet eller ved en gynekologisk poliklinikk. Antall prøver som er tatt ligger rundt 530 000 årlig og har ikke økt siden 1995, da et landsdekkende program ble startet for å få ned insidensen av cervix cancer. Kvinner i alderen 25-69 år blir invitert til å få dette gjort hos sin vanlige fastlege hvert tredje år. Antallet invitasjonsbrev er om lag 1,2 millioner, inkludert purringer. Resultatet av denne invitasjonen er at flere kvinner over 50 år nå tar disse prøvene, i forhold til tidligere. I tillegg til dette har yngre kvinner redusert sitt overforbruk av normale prøver. Til sammen tar ca 70 % av norske kvinner i alderen 25-69 år cervix

prøver hvert tredje år, 15 % tar prøver med lengre intervall, mens 15% ikke er registrert med prøver i perioden 92-98. (1)

Prøvetakingsprosedyre

Den cytologiske prøve metoden som blir benyttet, ble utviklet av Papanicolaou for mer enn femti år siden (11). Med spatel og/eller børste, tas celler fra overflaten av henholdsvis livmorhalsen (plateepitel) inkludert transformasjonssonen (sylinderepitel) (Fig 6).

Cellene fra spatel og/eller børste, strykes utover et objektglass og fikseres før preparatet sendes i posten til patologisk avdeling. For at prøven skal være egnet til diagnostisering bør den inneholde plate- og sylinderepitel. Denne metoden er rask, enkel og en relativt billig prosedyre.

Screening sammenliknet med naboland:

Flere andre europeiske land har fra slutten av 60- tallet hatt organisert masseundersøkelse av kvinner. Norge kom først i gang med en organisert screening fra 1995. Dette har ført til at forekomst av CIN 3 og livmorhalskreft har vært høyere her i landet sammenliknet med andre nordiske land. Fra 1995 fikk alle kvinner mellom 25-70 tilbud om å ta en celleprøve ved underlivsundersøkelse hvert tredje år. Det vil ta tid å vise at denne screening undersøkelsen medfører nedgang i insidensen av livmorhalskreft.

Risikofaktorer til CIN:

Muligheten for å få CIN/livmorhalskreft øker med tidlig seksuell debut, mange partnere, tidlig første graviditet. Infeksjon med papillomvirus spesielt type 16 og 18 er nødvendig for at sykdommen skal oppstå (12,13). Som ved de fleste krefttyper som er forårsaket av virus, kreves det tilleggsfaktorer for å utvikle kreft. Disse tilleggsfaktorene kan være tobakk, kost, arv og andre genitale infeksjoner (7). I u-land er denne sykdommen den hyppigste dødsårsaken hos kvinner.

Naturlig forløp av CIN som ender med livmorhalskreft:

Ofte starter CIN som en liten celleforandring i livmorhalsen (CIN 1). Denne kan øke i utbredelse og malignitetsgrad. Dette kan delvis skyldes tap av normal celleregulering og kan være forårsaket av mutasjon av cellens DNA. CIN og tidlige stadier av livmorhalskreft gir oftest ingen symptomer. Først ved langtkommen cervixcancer sees symptomer som redusert allmenntilstand, smerter i underlivet, fluor, tretthet, vekttap, hevelse eller blodpropp under ekstremiteter og uregelmessige blødninger. Symptomer fra tarm og blære kommer først når svulsten har vokst over i disse organene (4). Cervix cancer utvikler seg via forstadier (CIN 1, 2, og 3), som kan oppdages ved en enkel celleprøve. Forstadiene kan behandles ved en enkel operasjon, slik at kreftutviklingen kan forebygges.

Ca. 10-15% av tilfellene med mild til moderat dysplasi vil progrediere til invasiv kreft dersom de ikke behandles (14,15) fig 7.

- Forstadier påvises vanligst minst 10 år før livmorhalskreft
- Livmorhalskreft oppstår nesten alltid fra forstadier
- Forstadier og livmorhalskreft har de samme risikofaktorer og en rekke felles egenskaper (14,16,17,18)

Behandling av CIN

Conisering

For høygradig forstadier CIN 2 og 3, anbefales umiddelbar behandling etter at histologisk diagnose er stilt. Kvinnene behandles som dagpasienter ved gynekologiske poliklinikker rundt om i landet.

Knivkonisering ble brukt helt opp til begynnelsen av 1980. Dette inngrepet krevde hospitalisering og blødningsfaren etter inngrepet var betydelig. Etter 1980 ble laser mer og mer vanlig rundt om på sykehusene. På midten av 1990 ble laser delvis erstattet med elektroslynge eller diatermislynge. Laserkonisering skjærer det affiserte vevet vekk med laser. Ved behandling med elektroslynge, skjæres det affiserte vevet bort med en strømførende slynge som fungerer som en "ostehøvel". Fordelen med de nye inngrepene er at man kan være mer skånsom ved å fjerne mindre vevsbiter enn ved knivkonisering.

Sett fra patologenes side var overgangen fra knivkonisering til laser konisering en "lite gunstig utvikling" i det laseren laget varmeartefakter i vevet slik at forandringene var vanskeligere å tolke og det ble vanskeligere å se om det var fri reseksjonsrand eller ikke.

Bivirkninger etter conisering:

Det oppstår sjelden komplikasjoner ved fjerning av livmor tappen. Blødninger kan oppstå, men medfører svært sjelden alvorlige komplikasjoner. Når en del av livmorhalsen fjernes, svekkes denne litt i styrke. De viktigste bivirkningene ved cervical conisering er cervical insuffisiens som kan resultere i for tidlig vannavgang og fødsel. Dette er mer sjelden etter at man gikk over til mer skånsomme behandlingsmetoder. Andre meget sjeldne bivirkninger kan være blødninger, sepsis og sterilitet p.g.a stenoser og trangere cervikal kanal.

MATERIALE OG METODE:

Vårt materiale omfatter 505 kvinner med dysplasi. Disse ble konisert i årene 1980-1984 ved Regionsykehuset i Tromsø. Fem personer ble ekskludert fra materialet pga manglende opplysninger om oppfølging. Pasientene var i alder 18-81 (median alder 37år) år ved operasjon. Den yngst pasienten med CIN 2 var 21 og eldste 79år, ved CIN 3 var alderen respektive 18 og 81 år. Observasjonstiden er således 19-23 år for hele materialet. Til sammen 7 pasienter døde i løpet av observasjonstiden. Ingen av pasientene hadde utviklet invasiv cancer. Det histologiske materialet og tilhørende histologiske remisser er lagret i avdelingens arkiver. Dette er en retrospektiv undersøkelse hvor vi har gått gjennom alle remisser fra den aktuelle perioden basert på arkivmateriale fra Patologisk anatomisk avdeling UNN. Alle pasientremissene er lagret på mikrofilm (før1997) Vi har således gått gjennom histologiske remisser fra mikrofilm for alle pasientene. I tillegg er hele arkivet lagret i en database der oppfølgingsprøver med henblikk på senere residiver er kontrollert (database programmet Sympathy). Alle pasientene er operert på UNN og /eller referansesykehus i regionen (Harstad, Narvik, Stokmarknes, Lofoten, Kirkenes, Hammerfest og antagelig noen fra Rana og Sandnessjøen). Disse benytter patologisk avdeling ved UNN og har registrert dysplasi grad og residiv hos hver enkelt pasient. Videre har man registrert varighet til residiv og antall pasienter som hadde mikroinfiltrerende vekst i konuspreparatet. Pasientene er undersøkt med henblikk på fri reseksjonsrender, progresjon og evt senere kreftutvikling i cervix. Koniseringsmetoden som ble brukt i dette tidsrommet var i hovedsak knivconisering frem til 1982-83, deretter laserconisering. Til sammen 40 pasienter ble hysterektomert umiddelbart etter diagnose. (tabell 7.)

RESULTATER:

I vårt materiale var det en betydelig større andel av gruppen som hadde CIN 3 ved konisering sammenliknet med CIN 2 (tabell 1) . Hos 485 kvinner (97%) var det ikke observert gjennombrudd av basalmembranene mens 9 kvinner (1,8%) hadde en sikker mikroinfiltrerende vekst. Hos 6 kvinner (1,2%) var det opplyst at mikroinvasiv vekst var usikker. Ingen av kvinnene i materialet utviklet invasiv cancer. Det ser ut til at antall pasienter i gruppene med fri, ikke fri og usikker reseksjonrand som hadde CIN 2 eller 3 ikke skiller seg ut i forhold til hverandre i prosent (tabell 2).

Pasienter med ikke fri reseksjonsrand ser ut til at har en litt høyere risiko til å få residiv av CIN 2 eller 3 (tabell 3) men resultatene var ikke signifikant forskjellige.

Oppfølgingstiden fra operasjon til residiv var i gjennomsnitt 6,6 år (tabell 4). Gjennomsnittsalderen ved residiv, ved de to tilstandene CIN 2 og 3, er tilsynelatende det samme (se tabell 5). Vi kan også lese at residiv diagnosen ser ut til å følge utgangsdagnosen (tabell 6).

Noen pasienter ble hysterectomert i stede for konisering og noen ble hysterectomert i senere tid med og uten residiv (se tabell 7). Diagnosen CIN øker fra 20 års alder med en topp mellom 30 og 40 år (tabell 8). Tabell 9 viser at sannsynligheten for residiv var størst de to første årene men residiv forekom helt opp til 16 år etter primæroperasjon.

DISKUSJON:

Ifølge litteraturen er helbredelsen etter konisering for CIN 3 svært forskjellig. For pasienter med ikke fri reseksjonsrand varierer frekvensen for residiv eller vedvarende tilstand varierende fra 22 til 78% (19,20,21,22,23,24,25). Andre forfattere refererer en betydelig lavere residivfrekvens for pasienter med ikke fri reseksjonsrand, mellom 5 og 16 % , med en oppfølgings periode fra 3 til 70 måneder (26,27,28,29). I vårt materiale hadde pasientene med manglende fri reseksjonsrand en residiv hyppighet på 15,6%. En forklaring på den relativt lave residivfrekvensen kan være at så mange som 40 pasienter ble hysterectomert primært isteden for konisert slik at hele livmoren ble fjernet. At mange forfattere har rapportert bare resultater fra CIN 3 mens vårt materiale også inkluderer CIN 2 pasienter kan også være av betydning. CIN 2 viste den samme lave frekvensen av residiv for pasienter uten fri reseksjonsrand i vårt materiale.

I rapporten til Reich fikk bare 0,35 % av pasientene som hadde fri reseksjonsrand residiv med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 18 år (30). I vårt materialet var insidensen av nye residiv for denne gruppen 9,6%. Dette er i overensstemmelse med tidligere resultater som viser residiv hos 8,6 –21% hos gruppen pasienter med fri rand (19,20,22,23). Ved statistisk undersøkelse var det i vårt materiale ikke signifikant sammenheng mellom ikke fri reseksjonsrand og residiv i ($p=0,08$) i motsetning til andre publiserte rapporter (19,20,25,30).

Det er mange teorier om patogenesen for residiv i tilfeller der det har vært fri reseksjonsrand etter konisering. Tilstanden CIN i cervical kanalen er muligens multifokal av natur. Conisering vil derfor ikke fjerne hele lesjonen og dette kan være en mulig årsak. En annen årsak kan være viral patogenese (HPV). Pasienter med CIN historie har

en risiko for utvikling av multisentrisk lesjoner fordi store deler av plateepitelet i genitalia er infisert med virus(31). Noen forfattere har postulert at det kan skjule seg små øyer av dysplastisk epitel under det normale overflateepitelet som et resultat av traume etter prøve og biopsi takning (32). En annen eksisterende mulighet kan være en ufullstendig eksaminasjon av preparatet gjort av patologen slik at pasienten feilaktig får diagnosen fri reseksjonsrand (23,33). Residivene av cervical intraepithelial neoplasi kan også skyldes en ny tilstand i epitelet. Årsaken kan være HPV (Human papilloma Virus) eller andre virus som gjør epitelet mer mottakelig for utvikling av dysplasi. (34).

Et av hovedproblemene i diagnostikken av CIN 2 og 3 er det høye antall pasienter med residiv for både de med fri og ikke fri reseksjonsrand. Metoder for selektere pasienter med stor risiko for residiv og samtidig metoder for å unngå overbehandling av lavrisiko pasienter ville være verdifulle verktøy for klinikerne. Det er viktig for unge kvinner er å unngå overbehandling og bevare sine uterus og fertilitet. Det vil således ha stor betydning å finne pålitelige prognostiske markører som kan implementeres i rutinediagnostikken

Studier som undersøker rollen til HPV samt DNA testing er primært en screening metode for cervix cancer som er under utvikling (34). Immunohistokjemi kombinert med data basert billed analyse for CIN vil muligens selektere mer presist mellom høy og lav risiko pasienter (35).

I Norge er det fortsatt 350 kvinner som får diagnosen livmorhals kreft (cervical carcinoma) hvert år. Dette utgjør 4% av alle kvinnelige kreft tilfeller (36). Organisert nasjonal screening program ble introdusert i Norge så sent som 1995 (36). Programmet har fokusert på kvinner mellom 25 og 70 år. For vårt materiale vil da noen av pasientene bli oversett, fordi de vil falle utenfor denne aldersgruppen programmet omfatter. Ifølge

screening programmet er oppfølgingstiden kalkulert til å bli 10 år. Omkring 24% av residivene i vårt materiale forekom hos pasienter 10 –16 år etter diagnose. Overvåking av sene residiv vil bli en tilleggs utfordring for gynekologer og helsesystemet. Den mest fryktede tilstanden etter behandling for CIN er utvikling av invasiv carcinoma. I dette materiale var det ingen pasienter som utviklet denne tilstanden. Insidensen av invasiv carcinoma rapportert av andre forfattere har også vært lav, variert mellom 0,9% (30) og 1,6% (26).

KONKLUSJON:

Vår undersøkelse av 500 pasienter med CIN 2 og 3 viser at dysplastisk vev i reseksjonsranden ved konisering ikke er et godt prognostisk kriterium for hvor vidt pasientene får residiv eller ikke. Det var ikke statistisk sammenheng mellom fri/ikke fri reseksjonsrand og residiv i dette materiale Ingen av pasientene utviklet invasiv cancer. Sjansen for residiv var størst de to første årene etter primærbehandling, men residiv forekom helt opp til 16 år etter konisering. Søket etter nye prognostiske markører for høy risiko pasienter er viktig for å gi høy risiko pasienter en tilfredstillende behandling. Samtidig er det viktig å unngå over behandling av pasienter som har svært lav eller ingen risiko for residiv.

REFERANSELISTE:

1. Kreftregisterets forskningsrapport nr. 1-2000, Masseundersøkelse mot livmorhalskreft i Norge, Evaluering av programmet 1992-98: 8; 16-17; 5
2. Gray W, editor. Diagnostic Cytopathology: Churchill Livingstone, 1995
3. H.G. Burkitt, A. Stevens, J.S. Lowe, B. Young, Wheather's Basic Histopathology, Churchill Livingstone, Third Edition
4. Steinar Hunskaar, Allmenntmedisin, Klinisk arbeid, ad Notam Gyldendal, 1997, 3. opplag.
5. Bjørge T, Thoresen SØ, Skare GB. Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway, 1956-1990. Eur J Cancer 1993; 29A: 2291-7.
6. Kristensen GB. Studies on prognostic factors in cervical cancer with special attention to early disease. Dissertation. Oslo: University of Oslo, 1999.
7. Ponten J., Adami HO, Bergstrom R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, et al. Strategies for global control of cervical cancer. Int J Cancer 1995; 60:1-26.
8. Kreft i Norge 1997. Oslo: Kreftregisteret, 2000

9. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83: 18-29.

10. A. Kathrine Lie, Tone Bjørge, Åslaug Helland, Bjørn Hagen, Finn Egil Skjeldestad, Bjørn Hagmar, Steinar Thoresen, *Tidsskr Nor Lægeforening* nr. 25,2001; 121: 2947-51.

11. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am Obst Gynecol* 1943; 42: 193-206.

12. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *Nengl J Med* 1998; 338:423-8

13. Bosch FX. Determinants of the variation in cervical cancer incidence. In: EUROGIN 2000. Global Challenge of Cervical Cancer Prevention; 2000; Paris: European Research Organization on Genital infection and Neoplasia; 2000.

14. Melnikov J, Nuovo J, Willan AR, Chan BKS, Howell LP. Natural history of cervicalsquamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92: 727-735.

15. Walsh JME. Cervical cancer: Developments in screening and evaluation of the abnormal Pap smear. *West J Med* 1998; 169:304-310
16. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1099-1104.
17. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989;261:737-43.
18. Østør AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int Jgynecol Pathol* 1993; 12:186-92
19. Paterson-Brown S, Chapatte OA; Clark SK; Wright A, Maxwell P, Taub NA Raju KS: The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 182- 185
20. Abdul -Karin FW, Nunez C. Cervical intraepithelial neoplasia after conization: a study of 522 consecutive cervical cones. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 77-81
21. Schiffer MA, Greene HJ, Pomerance W, Moltz A. Cervical conization for diagnosis and treatment of carcinoma in situ . *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 889-95.

22. Husseinzadeh N, Shbaro I, Wesseler T. Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy, *Gynecol Oncol* 1989; 33: 198-200.
23. White CD, Cooper WL, Williams RR. Cervical intraepithelial neoplasia extending to the margins of resection in conisation of the cervix *J Reprod Med* 1991; 36 (9): 635-8.
24. Murta FC; resende AV, Souza MAH, Adad SJ, Salum R. Importance of surgical margins in conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 42-4.
25. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: Long – term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 428- 430
26. Kolstad P, Klem V. Long-term follow up of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol*:1976; 48:125-129
27. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner M. Persistent intraepithelial neoplasia after excision of cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997: 89; 419-422

28. Mohamed _Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: A review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 34-8

29. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan . JM
Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow-up not treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 990-3

30. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: Long- term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 193-196

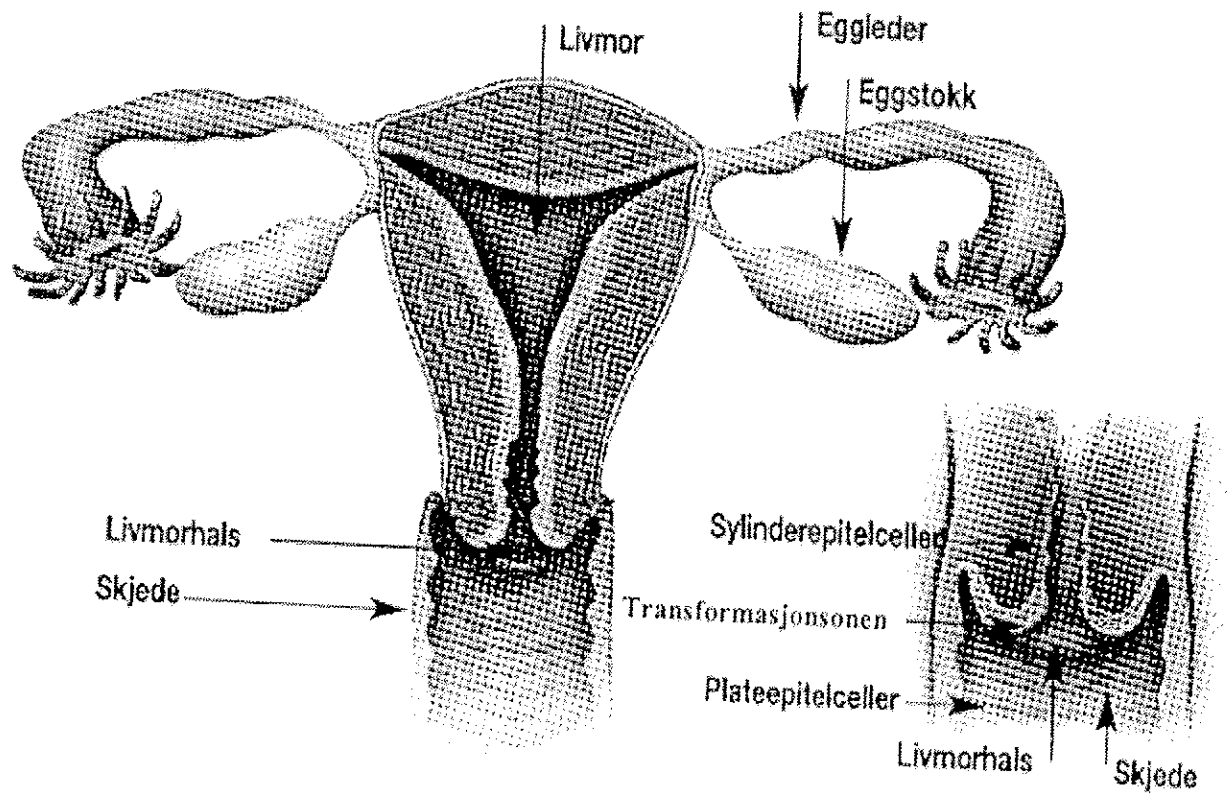
31. Schulman H, Cavanagh D, Intraepithelial lesion of the cervix: the predicatability of residual carcinoma in the uterus of from microscopic study of the margins of the cone biopsy specimen. *Cancer* 1961; 14: 795-800

32. Christopherson WM; Gray LA. Dysplasia and preclinical carcinoma of the uterine cervix: diagnosis and management. *Semin Oncol* 1982; 9: 265-79.

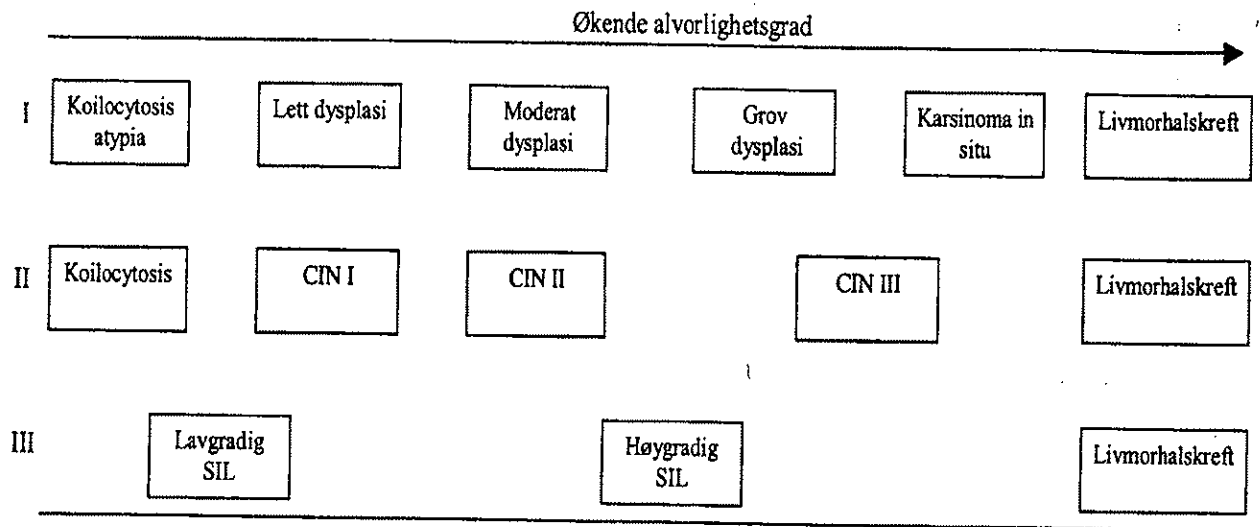
33. Demopoulos RI, Horowitz LR, Vamvakas EC. Endocervical gland involvement by cervical intraepithelial neoplasia grade III – predictive value for residual and/or recurrent disease. *Cancer* 1991; 68: 1932-6

34. Burd EM. Human papilloma virus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:1-17.
35. Kruse A-J, Baak JPA, de Bruin PC Jiwa M, Snijders WP, Boodt JP, Fons G, Houben PWH, The HS. Ki-67bimmunoquantitation in cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a sensitive marker for grading. *J Pathol* 2001; 193: 48-54.
36. Mass-investigation for cervical cancer in Norway. Evaluation of the programme 1992-98, Institute of population based cancer research report number 1: 2000, ISBN: 82-90343-46-9
37. Parkin DM. The Epidemiological Basis for Evaluating Screening Policies. In: Franco E, Monsonego J, eds. *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Oxford: Blackwell Sciences Ltd, 1997.
38. Robboy J. Stanley, MC Anderson, P. Russell, *Pathology of the female Reproductiv tract*, Churchill Livingstone, 2002
39. Gray Winnfred, Consultant Cytopathologist/Histopathologist, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK, Churchill Livingstone, 1995

FIGURER/TABELLER:

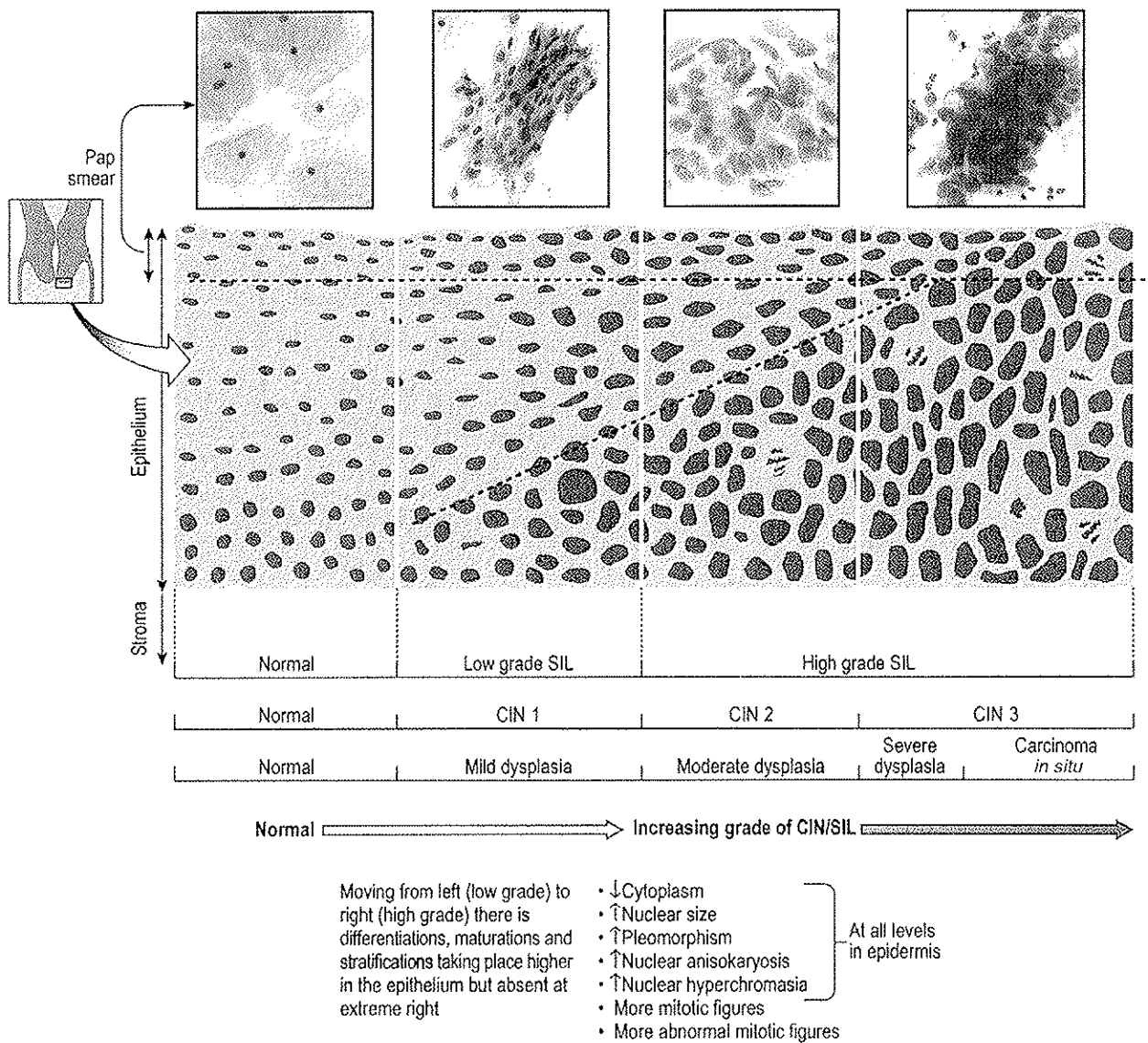


Figur 1: Livmor, eggleder og eggstokker

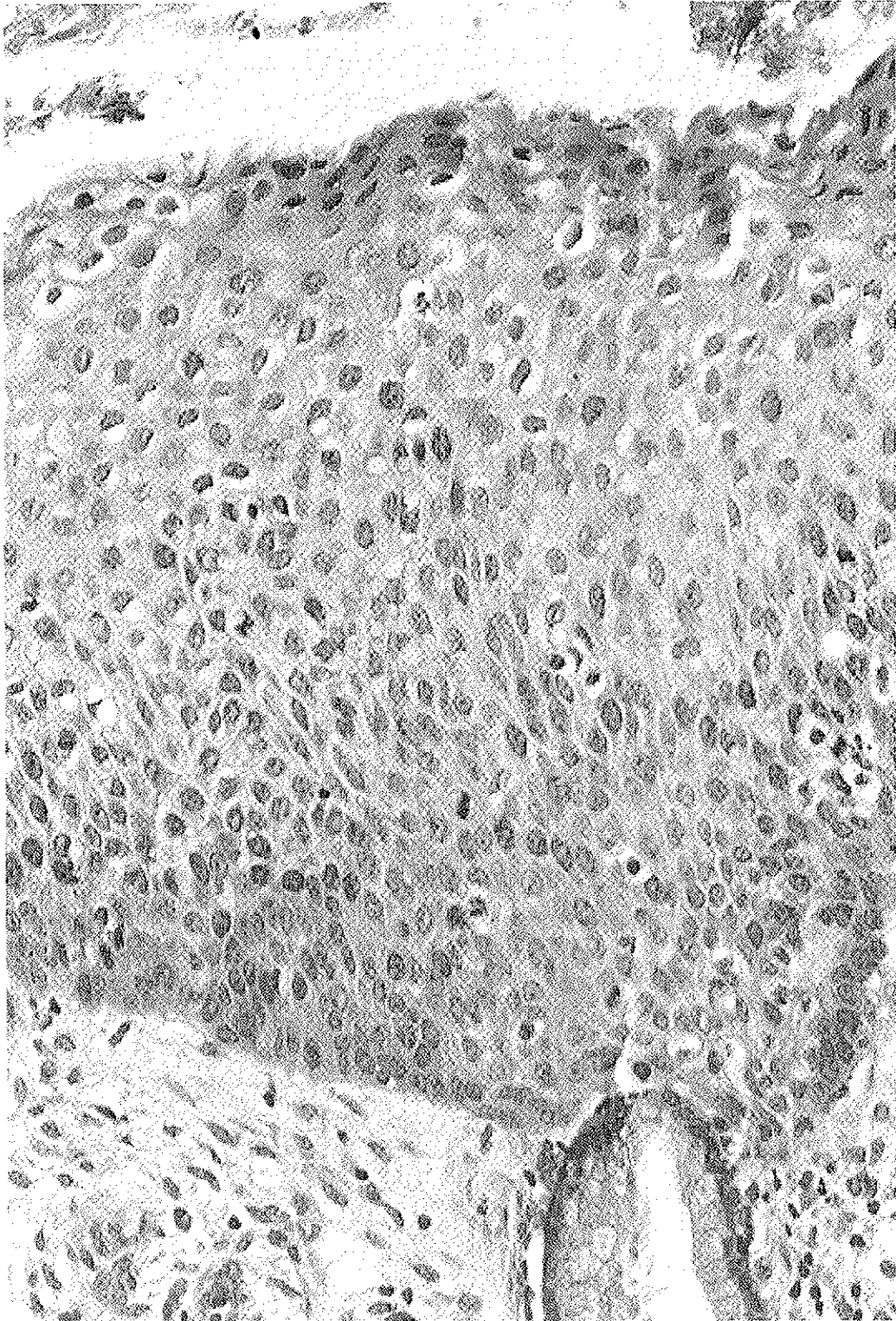


Figur 2: Terminologi og klassifiseringssystemer av celleforandringer i livmorhalsen

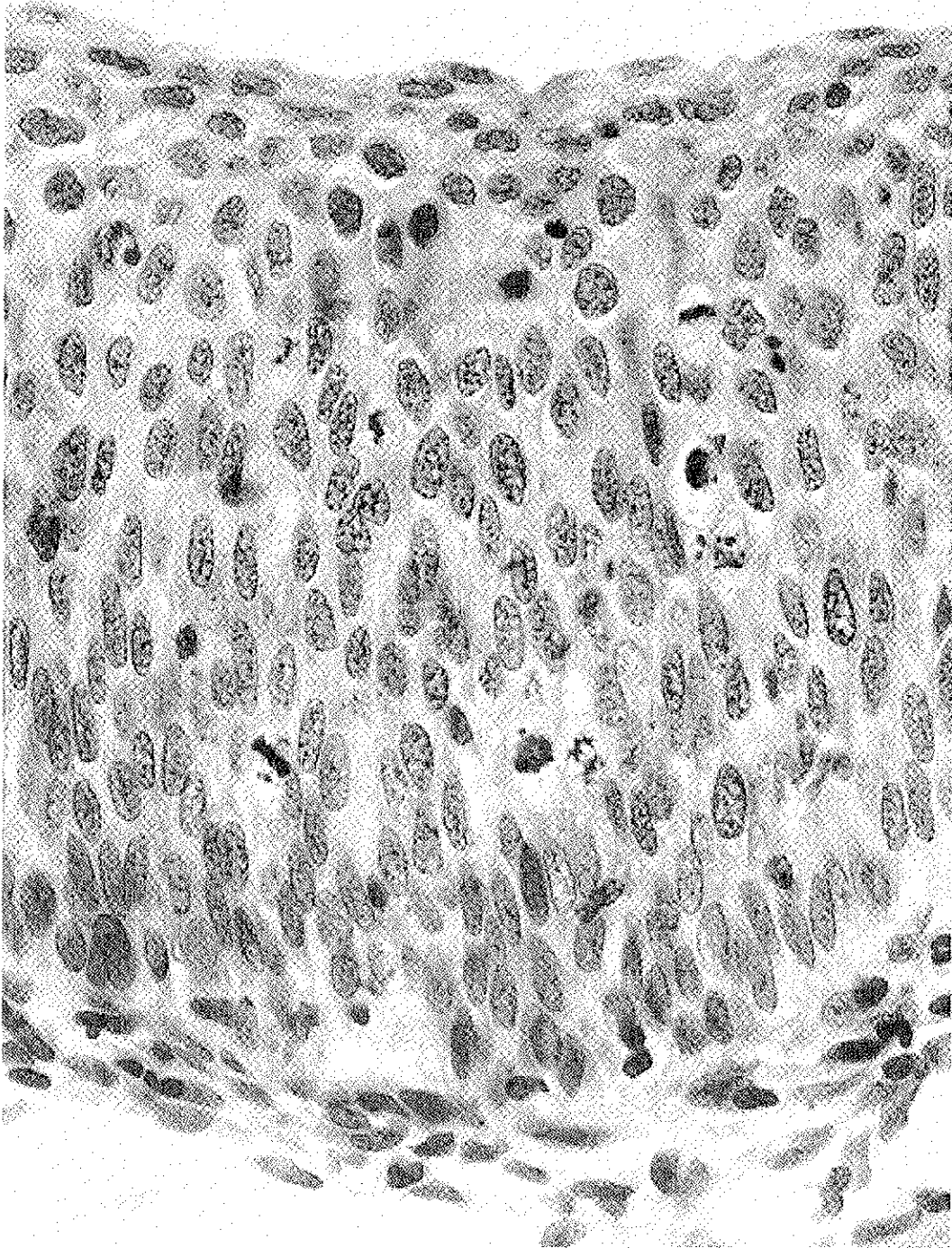
(Parkin DM. The Epidemiological Basis for Evaluating Screening Policies. In: Franco E, Monsonog J, eds. New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention. Oxford: Blackwell Sciences Ltd, 1997.) (37)



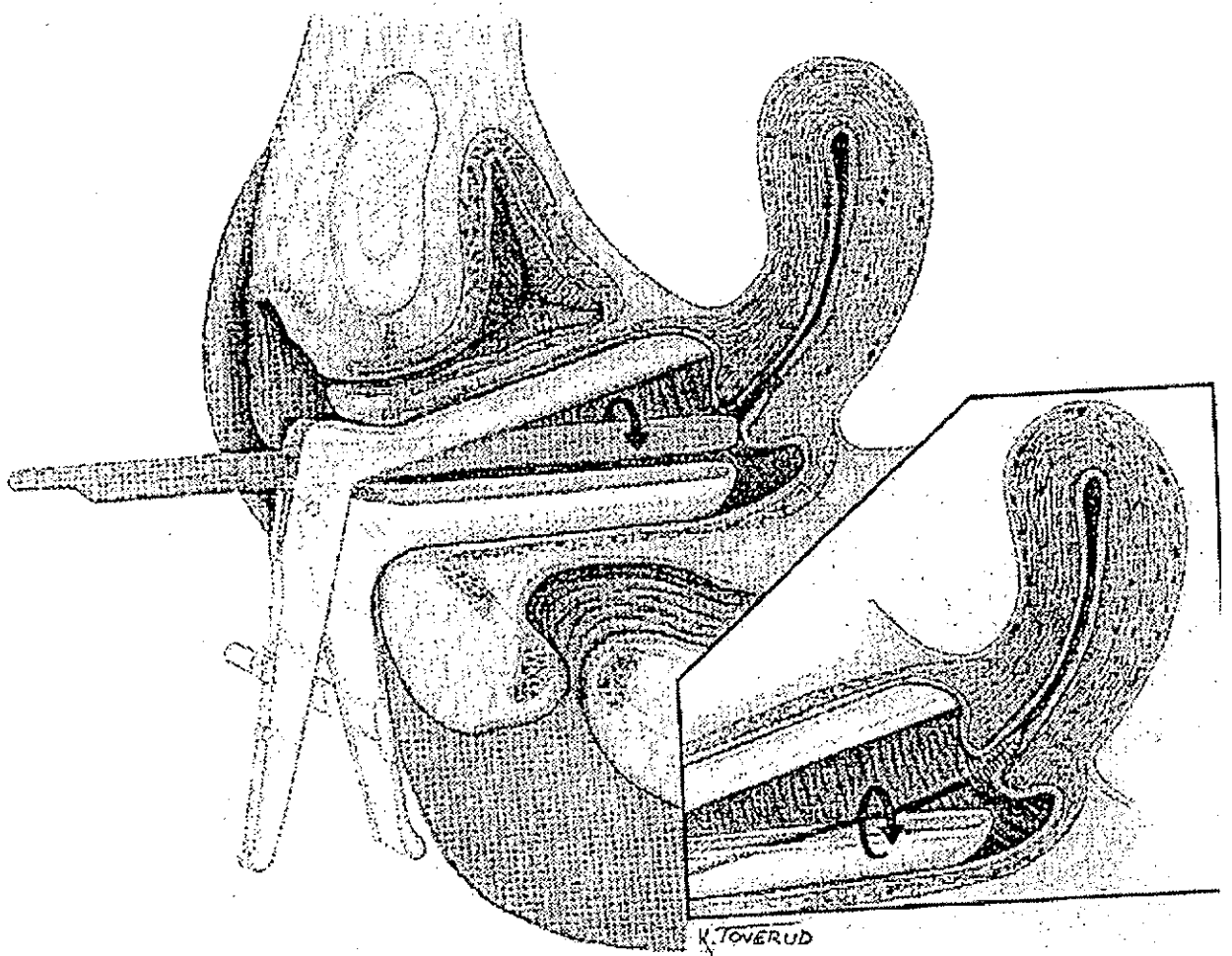
Figur 3: Morfologien til de ulike stadiene av dysplasi (38;167)



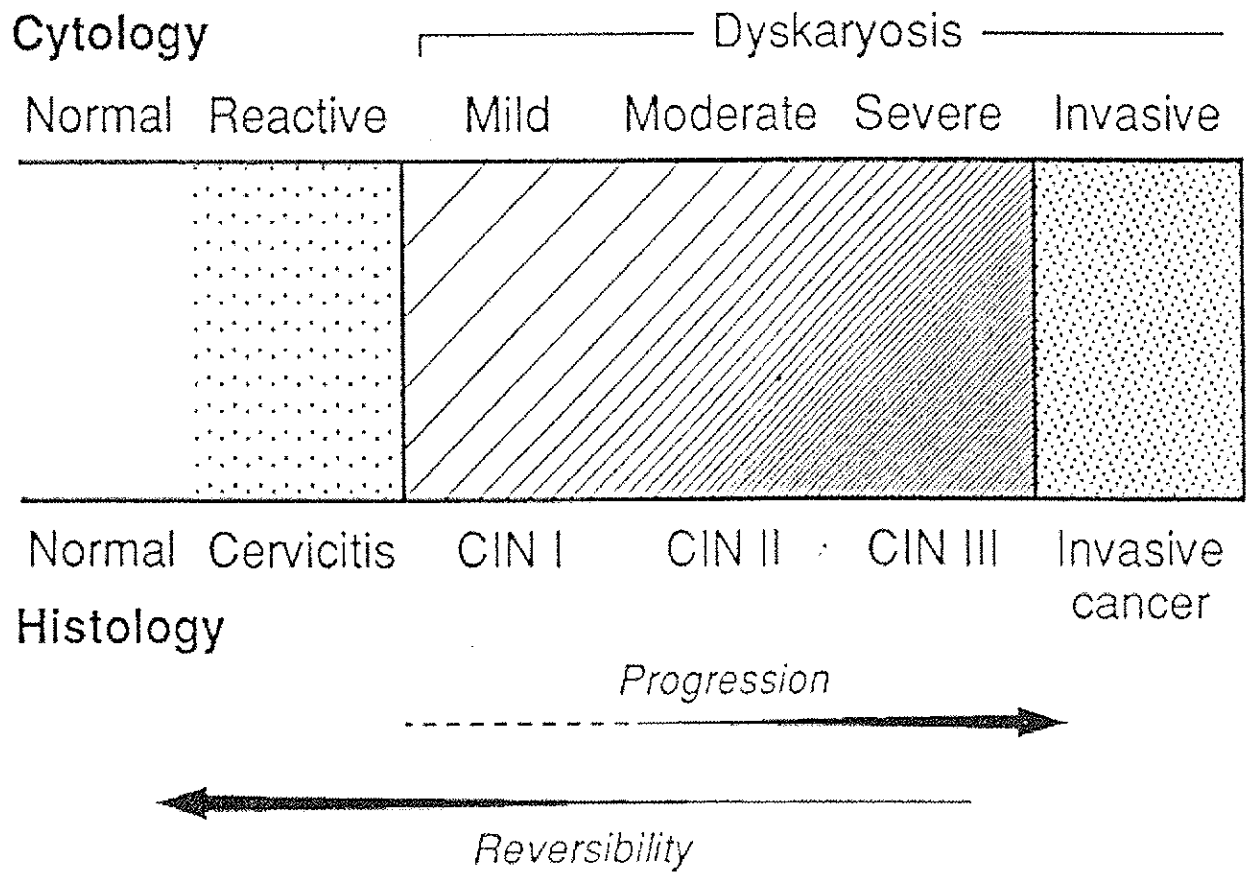
Figur 4: CIN 2 (38;172)



Figur 5: CIN 3 (38;169)



Figur 6: Prøvetakning fra livmorhalsen med spatel og børste (1;11)



Figur 7: Utviklingen av CIN (39;701)

Tabell 1:

	Total	Residiv	% Residiv
CIN 2	60 (12%)	5	8,3%
CIN3	440 (88%)	44	10%
SUM	500	49	9,8%

Antall pasienter med ulik CIN diagnose og antall pasienter med residiv

Tabell 2:

	Fri res. rand	Ikke fri res. rand	Usikker res. Rand
CIN 2	46 (11,3%)	11 (17,2%)	3 (11,1%)
CIN 3	363 (88,7%)	53 (82,8%)	24 (88,9%)
Tot	409 (100%)	64 (100%)	27 (100%)

Antall pasienter med fri, ikke fri og usikker reseksjonsrand i henhold til CIN 2 og 3

Tabell 3:

	Fri reseksjonsrand	Ikke fri reseksjonsrand	Usikker reseksjonsrand	Tot
Ikke residiv	370 (90,5%)	54 (84,4%)	27 (100%)	451
Residiv	39 (9,5%)	10 (15,6%)	0 (0%)	49
Tot.	409	64	27	500

Antall pasienter med fri, ikke fri og usikker reseksjonsrand i henhold til residiv og ikke residiv

Tabell 4:

	Fri res. rand	Ikke fri res. Rand	Usikker reseksjonsrand
CIN 2	5,5 (4 stk)	7 (1 stk)	0 (3)
CIN 3	7,08 (35 stk)	5,22 (9 stk)	0 (24)
Tot	6,9 (39)	5,4 (10)	6,6

Gjennomsnittlig tid i år til residiv på pasienter med fri, ikke fri og usikker reseksjonsrand i henhold til CIN 2 og 3

Tabell 5:

	Gj. Alder v/diagnose	Gj. Alder v/residiv
CIN 2	≈38	≈39
CIN 3	≈36	≈39

Gjennomsnittlig alder ved diagnose CIN 2 eller 3 og residiv

Tabell 6:

Residiv Diagnose	CIN 2	CIN 3	Tot
CIN 2	3	2	5
CIN 3	15	29	44
Tot	18	31	49

Residiv diagnosen til de pasientene som hadde CIN 2 eller 3 som primær diagnose

Tabell 7:

	Hysterectomert primært pga CIN	Hysterektomert i senere tid pga CIN	Hysterectomert av annen årsak i senere tid	Ikke hysterectomert	
CIN 2	10	1*	1	46	60
CIN 3	30	13**	9	390	440
Tot.	40	14	10	436	500

Antall hysterectomerte pasienter av ulik årsak

* Residiv diagnosen var CIN 2 uten fri reseksjonsrand ved conisering

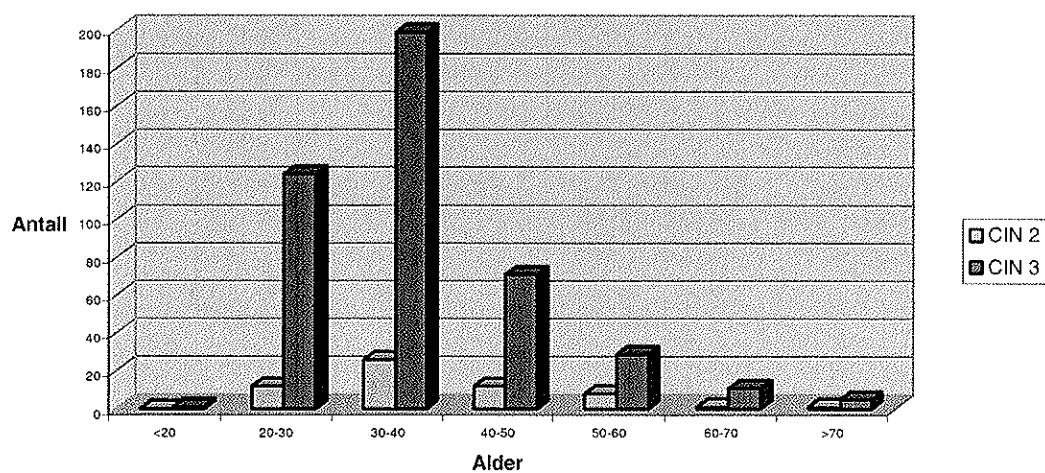
** Residiv diagnose 3 stk. CIN 2 og 10 stk CIN3. 12 med fri reseksjonsrand og 1 uten fri reseksjonsrand. Den ene uten fri reseksjonsrand hadde residiv diagnose CIN 3

Tabell 8:

	CIN 2	CIN 3
<20	0	1
20-30	12	124
30-40	26	199
40-50	12	71
50-60	8	29
60-70	1	11
>70	1	5

Antall pasienter av ulik alder med diagnose CIN 2 eller 3

Antall pasienter av ulik alder med diagnosen CIN 2 eller 3



Tabell 9:

År til residiv	Antall
1	8
2	8
3	5
4	2
5	0
6	1
7	6
8	2
9	1
10	4
11	2
12	2
13	3
14	0
15	1
16	4

Antall år til residiv i henhold til antall pasienter

Antall pasienter per år med residiv

