



DORTHE EJERSBO, BIOANALYTIKERUNDERVISER
ODENSE UNIVERSITETSHOSPITAL, AFDELING FOR KLINISK PATOLOGI

NB!

Denne artikel blev publiceret i Ugeskrift for Læger 170/9, den 25. februar, side 727-730. Det er så vidt vides første gang, at en bioanalytiker som eneforfatter har fået optaget en artikel i Ugeskriftet.

Screeningsprofil af afdøde fynske livmoderhalskræftpatienter

Introduktion

Hvert år får mere end 400 kvinder i Danmark konstateret livmoderhalskræft (cervixcancer), og ca. 175 dør af sygdommen [1]. Sundhedsstyrelsen anbefalede i 1986, at der gennemførtes organiseret screening for cervixcancer med gratis cervixcytologisk undersøgelse af alle kvinder i alderen 23-75 år, dog med primær fokus på aldersgruppen 23-59 år med det formål at opspore og behandle sygdommens forstadier hos dem, der ikke har symptomer, inden forstadierne eventuelt udvikler sig til kræft [2]. En enkeltstående undersøgelse er ikke tilstrækkelig sensitiv, men følges Sundhedsstyrelsens rekommandationer, får alle kvinder tilbudt 13 cervixcytologiske undersøgelser med et treårs interval, fra de er 23 til 59 år. Dette til trods var Danmark i 2002 det land i den Europæiske Union, der havde den højeste incidens og mortalitet af CC [3].

En tredjedel af de danske kvinder, der får konstateret cervixcancer, er over 59 år [4]. I 2006 nedsatte Sundhedsstyrelsen en arbejdsgruppe til at revidere anbefalingerne fra 1986 ved bl.a. at undersøge evidensen for, om screenings målgruppe i fremtiden kan udvides til for eksempel at omfatte alle fra 23-70 år, samt om screeningsintervallet kan udvides fra tre til fem år hos kvinder over 50 år [5].

Antallet af cervixcancertilfælde i Fyns Amt har ligget relativt konstant på omkring 30 tilfælde årligt i perioden

1997-2001. Indførelsen af organiseret screening i 1989 har haft stor effekt på såvel incidensen som mortaliteten af sygdommen, da antallet af kræfttilfælde faldt fra 62 i 1988, 36 i 2001 til 18 i 2004, og antallet af dødsfald fra 29 i 1988 til 12 i 2001 [6].

I litteraturen findes kun én dansk undersøgelse, der beskriver screeningshistorien hos afdøde cervixcancerpatienter [7]. Frede Olesen undersøgte i slutningen af 1980'erne alle danske patienter, der fik diagnosticeret CC i 1983. I et followup-studie undersøgte han ved hjælp af data fra det centrale personregister samt fra et telefoninterview af patienternes egen læge, hvor mange af patienterne der var døde af sygdommen tre år efter diagnosen, og sammenlignede deres screeningshistorie med de patienter, der ikke var døde af sygdommen. I alt 33 % var døde tre år efter diagnosetidspunktet. Dødeligheden blandt ikkedeltagerne var signifikant højere (41 %) end for deltagere (21 %), som tidligere var cervixcytologisk undersøgt mindst to gange [6]. Andre danske undersøgelser fra 1985-1991 har vist, at 32 % til 56 % af undersøgte cervixcancerpatienter var ikkedeltagere [8-12]. Dermed menes, at de aldrig havde fået foretaget en cervixcytologisk screeningsprøve.

En undersøgelse i 2005 fra Kræftens Bekæmpelse viste, at manglende viden om sygdommen og sygdomsforebyggelse samt frygten for undersøgelsen var overordnede barrierer for deltagelse

i screening for ikkedeltagere under 50 år [13].

Formålet med herværende undersøgelse var dels at undersøge screeningsprofilen hos afdøde cervixcancerpatienter i et amt med organiseret screening sammenlignet med en kontrolgruppe, dels at undersøge om der var andre sygdomsrelaterede faktorer, der karakteriserede disse patienter.

Materiale og metoder

I alt 72 patienter med Fyns Amt som bopælsamt anmeldt til Dødsårsagsregisteret med svulst i livmoderhals som dødsårsag 1 i perioden 1. januar 1997 til 31. december 2001 indgik i en casekontrol-undersøgelse [14]. Udtrækket fra Dødsårsagsregisteret bestod af patienternes CPR-numre, og via disse blev registreringerne i Fyns Amts Patientadministrative System (FPAS) og Patologidatabanken (PDB) analyseret. Patologiinformationsystemet under FPAS indeholder bl.a. oplysninger om alle cervixcytologiske prøver foretaget i Fyns Amt siden 1978. PDB er en national databank over alle cytologiske og histologiske undersøgelser udført siden 1978. Fem cases udgik, enten fordi der ikke fandtes oplysninger om dem i hverken FPAS eller PDB, eller fordi de havde diagnosen CC to gange med mange års mellemrum.

Casegruppen bestod således af 67 patienter. For hver case blev der ved hjælp af søgning i CPR-registret fundet en geografisk og aldersmatchet kontrol.

Som kontrol valgtes den første kvinde på listen med samme alder som casen, født samme dag og år, med bopæl i Fyns Amt, og som var levende på tidspunktet for casens cervixcancerdiagnose. Personen blev fravalgt, hvis data var uden ajourføring fra folkeregisteret, adressen var ukendt, eller det fremgik af FPAS, at hun var hysterektomeret inden diagnosetidspunktet. Fandtes der ingen match, blev der søgt på næstfølgende dato, samme måned og samme år.

Alderen på diagnose- og dødstidspunktet, histologisk subtype samt sygdomsstadie blev registreret for hver case. Alle informationer i både FPAS og PDB vedr. screeningsprofilen, fx antal celleprøver (smears) og tidspunkt for den seneste prøve i forhold til diagnosetidspunktet blev registreret for hver case og dens parrede kontrol. Alle smears forud for den dato, hvor der første gang opstod mistanke om cancer hos casen, indgik i screeningsprofilen. Hvis mistanken opstod på baggrund af et enkeltstående smear taget inden for få måneder før diagnosetidspunktet på foranledning af gynækologiske symptomer, blev dette ikke inkluderet i screeningsprofilen, da denne diagnostiske prøve ligesom smears udført mellem diagnose- og dødstidspunktet ikke havde forebyggende værdi [14].

Undersøgelsen blev anmeldt til og godkendt af Datatilsynet. På baggrund heraf gav Sundhedsstyrelsen tilladelse til et udtræk fra Dødsårsagsregisteret, hvorefter der blev ansøgt om og tilkendt adgang til Patologidatabanken. Statistikbearbejdning blev udført ved hjælp af Yates korrektion af χ^2 -testen [15]. Signifikansniveauet blev sat til 5 %.

Resultater

I alt 67 cases og kontroller indgik i undersøgelsen. Gennemsnitsalderen var i diagnoseåret 65,5 år og i dødsåret 70,2 år. Kvinder på 60 år eller ældre på diagnosetidspunktet udgjorde 67 %. Tabel 1 viser, at samlet set var 63 % af patienterne og 49 % af kontrolpersonerne ikkedeltagere ($\chi^2 = 3,03$, $p > 0,05$, nonsignifikant). I aldersgruppen < 60 år var 11/21 (52 %) af patienterne og 3/21 (14 %) af kontrollerne ikkedeltagere ($\chi^2 = 8,68$, $p < 0,005$). Hos de ældste kvinder var der ingen forskel, da ikkedeltagere udgjorde omkring 65 % af både case- og kontrolgruppen. I aldersgruppen < 60 år var 38 % (8/21) af patienterne og 86 % (18/21) af kontrolpersonerne screenet mere end en gang ($\chi^2 = 8,18$, $p < 0,005$), men der

var ingen forskel på dette parameter blandt de ældste kvinder. Blandt alle deltagere var 14/25 (56 %) af patienterne og 22/34 (64 %) af kontrolpersonerne screeningsundersøgt inden for de seneste fem år før diagnosetidspunktet ($\chi^2 = 0,90$, nonsignifikant). Ser man på de 24 cases og kontroller, der aldersmæssigt tilhørte den ældste del af målgruppen for den organiserede screening i Fyns Amt fra 1989, dvs. kvinder fra 60-75 år, var 58,3 % af patienterne og 66,6 % af kontrollerne ikkedeltagere (resultater ikke vist).

De histologiske subtyper fordelte sig således: 75 % (49) planocellulære carcinomer, 14 % (9) adenocarcinomer og 11 % (7) andre typer. Subtypen var ikke angivet ved to cases.

Af tabel 2 fremgår det, at sygdomsstadiet var oplyst for 48 cases, og heraf udgjorde FIGO stadium I 23 % (11), st. II 42 % (20), st. III 25 % (12) og st. IV 10 % på diagnosetidspunktet (5). Blandt ikkedeltagerne med kendt FIGO-stadium havde 7,1 % (2/28) stadium I-sygdom, og 92,9 % (26/28) en mere avanceret sygdom på diagnosetidspunktet. Blandt deltagerne udgjorde sygdomsstadie I 45 % (9/20) og stadium II-IV 55 % (11/20) ($\chi^2 = 7,44$, $p < 0,01$). Fem (20 %) havde uoplyst stadiet. Blandt deltagerne, der var screenet to eller flere gange, var 73,7 % (14/19) desuden undersøgt inden for de seneste fem år før diagnosetidspunktet, heraf 7/9 (77,8 %) med stadium I-sygdom.

Diskussion

Undersøgelsen viste, at 63 % af de afdøde cervixcancerpatienter aldrig havde deltaget i screening. Mere overraskende var det, at der ikke var signifikant forskel på screeningsdeltagelse i casegruppen sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 1). Dette skal sammenholdes med, at 67 % var 60 år eller ældre. Til sammenligning udgjorde denne aldersgruppe blot 29 % af alle fynske cervixcancerpatienter i perioden 1988-2005. I herværende undersøgelse var der blandt de ældste kvinder (≥ 60 år) både i case- og kontrolgruppen mere end 65 % ikkedeltagere, og blandt deltagerne fandtes der ingen signifikante forskelle på screeningsprofilen. Ikkedeltagelsen synes derfor at være aldersbetinget, da den var størst både hos de ældste patienter og deres kontroller. Om dette skyldes et manglende tilbud om screening eller et manglende ønske om at deltage i screening, vides ikke. Problemet med den manglende deltagelse i screening blandt ældre kvinder

bør også ses i sammenhæng med, at en tredjedel af alle cervixcancerpatienter er over 59 år og derfor ikke omfattet af screeningstilbuddet [4].

Olesen fandt signifikant forskel på ikkedeltagelse, da 55 % af cervixcancerpatienterne i 1983 og kun 33 % af kontrollerne aldrig havde været screenet [16]. I en undersøgelse af afdøde cervixcancerpatienter fandt Olesen 41 % ikkedeltagelse, men tallet må betragtes som minimumstal, da der ikke var oplysninger om screeningsaktivitet for 61 (43 %) patienter [6]. Patienter uden disse oplysninger er i denne undersøgelse inkluderet som ikkedeltagere, da anvendelsen af Patologidatabanken begrænser sandsynligheden for, at de har været screenet i et andet amt. Screeningsprofilen var dog i dette studie signifikant anderledes hos kvinder under 60 år, da der i casegruppen både var flest ikkedeltagere og færrest deltagere, der var velscreenede (tabel 1).

Sygdomsstadiet var ikke angivet hos mere end en tredjedel af alle cases, heraf 11 ældre kvinder, der fik stillet diagnosen på baggrund af portobiopsier og cervixkrab uden efterfølgende udredning. 70 % af alle cervixcancerpatienter i Fyns Amt i 1988-2005 havde en stadium I-sygdom, hvorimod kun 16 % (11/67) af de afdøde cervixcancerpatienter i dette studie havde sygdomsstadie I på diagnosetidspunktet (tabel 2), og heraf var kun to ikkedeltagere. Blandt deltagerne udgjorde sygdomsstadie I 45 % (9/20). Om end tallene er små, viser dette fund sammenstemt med Olesens materiale, at cervixcancer detekteres på et tidligt sygdomsstadie hos kvinder, der deltager i screening [17]. De screeningsdetekterede sygdomstilfælde (stadium I), der ikke giver symptomer, kan i dag behandles med et godt resultat.

Prøvetagerne er de sundhedspersoner, der møder kvinderne. De praktiserende læger har derfor en central rolle i rekrutteringen til screeningsprogrammet for cervixcancer både som vidensformidlere og motivatorer for især ikkedeltagere. Med en ekstra indsats for at øge deltagelsen vil man på sigt kunne forvente en yderligere reduktion af både incidensen og dødeligheden af cervixcancer i Danmark.

Sammenfattende viser dette materiale, at ikkedeltagelse i screening karakteriserer flertallet af de kvinder, der dør af livmoderhalskræft, men undersøgelsen synes også at bekræfte antagelsen om, at ældre kvinder generelt er utilstrækkeligt screenede.

Taksigelser

Lektor, cand.scient. Inger Lindebo Holm, Bioanalytikeruddannelsen i København, og læge Doris Schledermann, afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, takkes for deres velvillige støtte og vejledning.

TABEL 1
Screeningsprofilen hos cases og kontroller i forhold til alder på diagnositidspunktet

	Cases						
	Ikkedeltagere		Deltagere		Screeningsprofil		
	n	%	n	%	Screenet 2+ gange	Inden for de seneste 5 år	
< 60 år n = 21	11	52,4	10	47,6	8	6	
≥ 60 år n = 46	31	67,4	15	32,6	11	8	
I alt	67	42	62,7	25	37,3	19	14

	Kontroller						
	Ikkedeltagere		Deltagere		Screeningsprofil		
	n	%	n	%	Screenet 2+ gange	Inden for de seneste 5 år	
< 60 år n = 21	3	14,3	18	85,7	18	13	
≥ 60 år n = 46	30	65,2	16	34,8	11	9	
I alt	67	33	49,3	34	50,7	29	22

TABEL 2
Sygdomsstadium ved cases fordelt i forhold til alder på diagnositidspunktet og screeningsprofilen

Cases < 60 år n=21	St. I	St. II	St. III	St. IV	Uoplyst stadium	I alt	
						n	%
Ikke-deltagere		2	5	1	3	11	52,4
Screenet 1 gang		2				2	9,5
Screenet 2+ gange (heraf inden for 5 år)	5(4)	1		1(1)	1(1)	8(6)	38,1
I alt	5	5	5	2	4	21	100

Cases ≥ 60 år n=46	St. I	St. II	St. III	St. IV	Uoplyst stadium	I alt	
						n	%
Ikke-deltagere	2	9	7	2	11	31	67,4
Screenet 1 gang	1	3				4	8,7
Screenet 2+ gange (heraf inden for 5 år)	3(3)	3(1)		1	4(4)	11(8)	23,9
I alt	6	15	7	3	15	46	100

Alle cases n=67	St. I	St. II	St. III	St. IV	Uoplyst stadium	I alt	
						n	%
Ikke-deltagere	2	11	12	3	14	42	62,7
Screenet 1 gang	1	5				6	8,9
Screenet 2+ gange (heraf inden for 5 år)	8(7)	4(1)		2(1)	5(5)	19(14)	28,4
I alt	11	20	12	5	19	67	100

63 % af afdøde cervixcancerpatienter havde aldrig deltaget i screening. Antallet af ikkedeltagere blandt både cases og kontroller ≥ 60 år var 65 %. Ikkedeltagerne havde i modsætning til deltagerne avanceret sygdom på diagnositidspunktet. Da avanceret cervixcancer tilsyneladende findes hos ikkedeltagere i screening, må man fremadrettet fokusere på at øge deltagerprocenten.

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2001-2002 (foreløbig opgørelse). Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
2. Sundhedsstyrelsen. Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft. København: Sundhedsstyrelsen, 1986.
3. Kyndi M, Frederiksen K, Krüger Kjær S. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). Acta Obstet et Gynecol 2006;85:106-11.
4. <http://fm8-10060.nt.uni2.dk/kraefttal2/p1997S38.htm>
5. Sundhedsstyrelsen: Screening for livmoderhalskræft. Sundhedsstyrelsens anbefalinger, 2007. (under udarbejdelse).
6. Hølund B, Grindsted P. Screening for livmoderhalskræft i Fyns Amt. Ugeskr Læger 2006;168: 2163-6.
7. Olesen F. Tre års letalitet af cancer colli uteri i relation til forudgående cervixcytologiske undersøgelser. Ugeskr Læger 1988;150: 2400-2.
8. Daugård HO, Peen A. Forudgående cervixcytologiske undersøgelser hos kvinder med carcinoma cervicis uteri. Ugeskr Læger 1985;147:3992-4.
9. Vejtorp M, Madsen EM, Bock JE. Cervixcytologiske undersøgelser forud for cancer cervicis uteri. Ugeskr Læger 1986;148:2398-401.
10. Olesen F. Cervixcytologiske undersøgelser hos kvinder, der fik cancer colli uteri, sammenlignet med undersøgelsesomfanget hos en rask kontrolgruppe. Ugeskr Læger 1987;149:2229-32.
11. Rossen K, Poll PA. Cervixcytologi – tidligere undersøgelseshyppighed og -kvalitet hos kvinder, der har fået carcinoma cervicis uteri. Ugeskr Læger 1990;152:1304-6.
12. Kristensen GB, Skyggebjerg KD, Hølund B. Analysis of cervical smears obtained within three years of the diagnosis of invasive cervical cancer. Acta Cytol 1991;35:47-50.
13. Espersen MM, Holten IW. Barrierer for screening for livmoderhalskræft. Ugeskr Læger 2005; 167:4371-4.
14. Sasco AJ, Day NE & Walter SD. Case-control studies for the evaluation of screening. J Chron. Dis 1986;39:399-405.
15. Kirkwood BR. Essentials of Medical Statistics. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988.
16. Olesen F. A case-control study of cervical cytology before diagnosis of cervical cancer in Denmark. Int J Epidemiol 1988;17: 501-7.
17. Olesen, F. Prophylactic cytological investigation for cervical cancer in relation to stage at diagnosis: a study of 420 women in Denmark. J Royal Col Gen Practitioners 1988;38:356-9.