

Screening for livmoderhalskræft i Fyns Amt

25 års udvikling og erfaring

Overlæge Berit Hølund & praksiskoordinator Per Grinsted

Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Patologi, og
Praksiskonsulentordning for Fyns Amt

Resume

Introduktion: I Fyns Amt har der siden 1979 været screenet for livmoderhalskræft. I perioden 1979-1988 var screeningen uorganiseret og baseret på, at praktiserende læger samt læger på ambulatorier og sygehusafdelinger udtog celleprøver fra livmoderhalsen hos kvinder, der i alderen 25-55 år fik foretaget en underlivsundersøgelse. Samtidig blev kvinderne opfordret til at få taget en celleprøve en gang om året. Kun ca. halvdelen i den nævnte aldersgruppe blev undersøgt, og man opnåede på Fyn ikke den samme nedgang i nye tilfælde af livmoderhalskræft som i de amter, hvor der var indført organiseret screening. Siden 1989 har der været et organiseret screeningsprogram i Fyns Amt, hvilket der vil blive redegjort for med en statusopgørelse samt beskrivelse af justerings- og kvalitetsforbedringer (væskebaseret cytologi og semiautomatisk screening (ThinPrep Imaging System, Cytyc)).

Materiale og metoder: Programmet styres i et samarbejde mellem Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, og Fyns Amts edb-afdeling. Kvinder i alderen 23-59 år tilbydes en undersøgelse hvert tredje år hos en alment praktiserende læge. Alle celleprøver undersøges på Odense Universitetshospital. Indtil 2001 blev der anvendt konventionel Papanicolaou (PAP)-smear, og siden 2001 er der indført væskebaseret cytologi (ThinPrep-Pap-test). Fra 2004 er assisteret screening (ThinPrep Imaging System) blevet implementeret.

Resultater: Ved overgang fra uorganiseret til organiseret screening og efter indførelse af væskebaseret cytologi er der set en reduktion i antallet af celleprøver på ca. 6.500 pr. år. Den diagnostiske kvalitet er forbedret, idet antallet af diagnostisk normale prøver er øget fra ca. 87% til 92,5%. Antallet af cervixcancere er reduceret fra 62 i 1988 til 18 i 2004 og mortaliteten er faldet fra 29 i 1988 til 12 i 2001.

Konklusion: Siden indførelsen af organiseret screening og senere væskebaseret cytologi er deltagerprocenten øget, incidens og mortalitet af livmoderhalskræft reduceret og den diagnostiske kvalitet forbedret.

Formålet med de forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft er ifølge Sundhedsstyrelsen [1]: »at opspore og behandle sygdommens forstadier hos kvinder, der ikke har symptomer på livmoderhalskræft, inden sygdommens forstadier eventuelt udvikler sig til livmoderhalskræft«.

Det er en generel opfattelse, at livmoderhalskræft begyn-

der som forstadier, dysplasi, og progredierer over en lang år-række. Det er kun en del af de sværeste dysplasier, der udvikler sig til kræft, mens de øvrige regredierer.

En forudsætning for et effektivt screeningsprogram er en høj deltagelse (mindst 80%) og en høj screeningskvalitet, hvilket vil sige et repræsentativt og velegnet materiale at undersøge. Risikoen for, at der udvikles kræft, reduceres med 80-90% ved en regelmæssig screening hvert tredje år, og risikoen for at dø af livmoderhalskræft reduceres med 90-95%.

I Danmark indførtes den første screening for livmoderhalskræft i begyndelsen 1960'erne (Frederiksberg Kommune, Københavns Kommune og Storstrøms Amt). I Fyns Amt indførtes der en uorganiseret screening i 1979 og i 1989 en organiseret screening, der løbende justeres og forbedres.

I perioden 1979-1988 var screeningen uorganiseret og baseret på, at praktiserende læger, læger på ambulatorier og læger på sygehusafdelinger udtog celleprøver fra livmoderhalsen hos kvinder, der i alderen 25-55 år fik foretaget en underlivsundersøgelse. Samtidig blev kvinderne opfordret til at få taget en celleprøve en gang om året. Kun ca. halvdelen i den nævnte aldersgruppe blev undersøgt, og man opnåede på Fyn ikke den samme nedgang i nye tilfælde af livmoderhalskræft som i de amter, hvor der var indført organiseret screening. Således var antallet af nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft i Fyns Amt 60-70 pr. år og antallet af dødsfald på grund af sygdommen ca. 30 pr. år. Incidensen pr. 100.000 kvinder for livmoderhalskræft i 1983 var i hele landet 22 og i Fyns Amt 28, mens mortaliteten pr. 100.000 kvinder for hele landet var 11 og i Fyns Amt 12. Det samlede forbrug af cervixcytologiske prøver, celleprøver fra livmoderhalsen, var 40.000-42.000 om året.

Det er specielt perioden fra 1989 med indførelse af et organiseret screeningsprogram, der vil blive redegjort for i det følgende, med en statusopgørelse samt beskrivelse af justerings- og kvalitetsforbedringer (væskebaseret cytologi og semiautomatisk screening (ThinPrep Imaging System, Cytyc)).

Materiale og metoder

Omlægningen fra uorganiseret til organiseret screening betød, at cervixcytologiske prøver herefter udelukkende skulle anvendes til screening og til kontrol af tidligere »ikkenormal prøve«.

Al prøvetagning i forbindelse med screening for livmoderhalskræft foretages af de alment praktiserende læger. Tilbudet er gratis, og kvinden kan frit vælge en anden almen prak-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

tiserende læge end sin egen læge (specialaftale med Sygesikringen).

Alle cervixcytologiske prøver i Fyns Amt undersøges på Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, og celleprøven tages altid med cytobørste og Ayers' spatel (i stedet for som tidligere med en vatpind) [2]. Desuden er det nødvendigt, at der er indhold af celler fra transformationszoneområdet, endocervikale celler, i materialet.

Målgruppen for befolkningsundersøgelsen er 23-59-årige kvinder, der tilbydes en undersøgelse hvert tredje år. De kvinder i alderen 60-74 år, som ikke tidligere var blevet undersøgt, blev tilbudt en enkelt celleprøve.

Sammen med Kræftens Bekæmpelse iværksatte man forud for befolkningsundersøgelsens ikrafttræden en informationskampagne, der dels gennem annoncer, pjecer og plakater henvendte sig til de berørte kvinder, dels gennem en udsendt håndbog henvendte sig til de praktiserende læger. Samtidig blev der rundt om på Fyn arrangeret møder med de praktiserende læger, hvor arbejdsgruppen redegjorde for ændringerne af den hidtidige praksis.

Indbydelsen til første screening består af et personligt brev og en pjece, der forklarer ideen med undersøgelsen. Medfører dette ikke indsendelse af en celleprøve, får kvinden et nyt brev (første rykker) med opfordring til at lade sig undersøge, og efter yderligere otte uger får hun en sidste rykkerskrivelse (anden rykker). Kvinder, der ikke reager på brevene, modtager igen en indbydelse efter tre år.

Den daglige styring af befolkningsundersøgelsen foregår i et samarbejde mellem Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital og Fyns Amts edb-afdeling. Afdelingen for Klinisk Patologi står for udsendelsen af indbydelse, rykker og registrering, undersøgelse og svarafgivelse af celleprøverne. Edb-afdelingen kontrollerer løbende, at kvinder med »ikkenormale fund« bliver fulgt op. Såfremt den anbefalede opfølgingskonsekvens i forhold til undersøgelsesresultatet ikke bliver opfyldt, udsendes der en forespørgsel til den læge, der har indsendt prøven, med en anmodning om en forklaring på årsagen til den manglende opfølgning [3].

Den rekvirerende læge får altid oplysninger tilsendt. Hvad enten celleprøven er »normal« eller »ikkenormal« får den rekvirerende læge altid oplysning om diagnose og anbefaling om tidspunkt for næste prøve. Det fremgår af screeningsprogrammets rekommandation, som findes i Håndbogen til lægerne og i VisInfo (elektronisk informationssystem), hvilken konsekvens der er for det enkelte prøveresultat.

Ved manglende opfølgning af en tidligere »abnorm« prøve bliver der med hjælp fra edb-afdelingen udsendt en påmindelse til den rekvirerende læge om, at der ikke er modtaget en opfølgings/kontrolprøve fra pågældende kvinde. Denne procedure hindrer, at kvinderne »falder ud« af systemet [3].

De praktiserende læger får desuden løbende information om, hvilke af deres patienter der indbydes, og hvilke der ikke

deltager i screeningsprogrammet, samt resultaterne af screeningen i Fyns Amt.

Fra den 1. juni 2001 blev der indført væskebaseret cytologi (LBC) [4]. Indførelsen af den nye teknik betyder: 1) ingen ændring for kvinden (prøvetagningsteknikken er uændret, dog erstattes træspatlen med en plastikspatel), 2) den rekvirerende læge skal blot overføre alt prøvematerialet til en beholder med fiksativ (modsat tidligere, hvor en del af materialet blev udstrøget på objektglas og fikseret, hvorefter resten af materialet blev smidt væk), og 3) for afdelingen medfører det et ekstra led i præpareringen, da der skal fremstilles et aftryk af cellesuspensionen på objektglas. Dette foregår maskinelt (T 3000 Processor).

I efteråret 2004 begyndte indførelsen af semiautomatisk screening. *ThinPrep Imaging Systemet* (TIS) er et automatisk billed- og undersøgelsessystem, der anvendes til forscreening af cervixcytologiske præparater.

TIS består af en skanner(processor) opkoblet til et eller flere *review*-mikroskoper. Skanneren udvælger 22 synsfelter som cytobioanalytikerens undersøger ved *review*-mikroskopet. Efter vurdering af disse felter kan bioanalytikerens enten gøre diagnosticeringen færdig, hvis der ikke er påvist abnorme celler eller undersøge/screene hele præparatet, hvis der er mistanke om abnorme celler. Systemet hjælper desuden med fysisk afmærkning/»prikning« af celler, der skal konfereres med en speciallæge.

Resultater

Deltagerprocenten, dvs. kvinder i målgruppen, som inden for tre år (en screeningsperiode) har fået taget en celleprøve, fremgår af **Tabel 1**. Som det ses, er den samlede deltagerprocent ca. 85. Der ses en god effekt af udsendelsen af rykkerne; og anden rykker må opfattes som nødvendig, da den forøger deltagelsen med yderligere 10%. Andelen af de kvinder, der henvender sig uopfordret – det vil sige op til seks måneder før, de har modtaget en indbydelse – er faldet markant fra 21% til

Tabel 1. Deltagerprocent for målgruppens kvinder pr. år.

Årstal	I alt	Efter indbydelse	1. rykker	2. rykker	Uden indbydelse ^a	Ikke-deltagere	Målgruppeantal ^b
1996	86,3	–	–	–	–	–	30.898
1997	86,5	43,1	20,6	10,4	12,4	–	32.123
1998	86,4	44,4	21,5	10,1	10,4	13,6	32.571
1999	86,3	42,7	20,4	11,1	12,1	13,7	36.428
2000	85,5	38,5	21,5	12,7	12,8	14,5	34.094
2001	86,4	40,4	21,9	12,0	12,1	13,6	37.247
2002	85,9	41,2	21,7	11,5	11,5	14,1	33.932
2003	85,7	41,1	21,4	11,3	11,9	14,3	35.050
2004	84,0	41,4	20,4	10,8	11,3	16,0	36.704

a) Kvinder, der får taget en prøve 0-6 måneder før, indbydelsen skulle være udsendt.

b) Målgruppens kvinder defineres som de kvinder i alderen 23-59 år, hos hvem det er muligt at tage en celleprøve (hysterektomerede, kvinder med udtalte fysiske og psykiske handicap og kvinder i kontrol er undtaget).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Diagnosefordeling i % af samtlige cervixcytologiske prøver pr. år.

Årstal	Normal	Uegnet	Atypi ^a	Dysplasi + carcinoma in situ ^a	Karcinom/obs., antal	Antal prøver i alt
1996	88,6	6,6	4,0	0,8	4	37.932
1997	90,7	4,9	3,7	0,7	0	38.568
1998	89,9	4,8	4,5	0,8	1	37.761
1999	85,6	7,5	5,8	1,1	2	38.454
2000	86,4	7,8	4,9	0,9	5	35.956
2001	89,1	6,0	3,8	1,1	6	38.575
2002	92,6	3,3	2,8	1,3	4	34.585
2003	93,0	2,6	3,0	1,4	1	34.656
2004	92,5	3,8	2,4	1,3	6	35.669

a) Atypi, dysplasi og carcinoma in situ er forskellige grader af forstadier til livmoderhalskræft.

11-12%. Desuden er antallet af prøver, der tages hyppigere end hvert tredje år og/eller ved symptomer, og som derfor ikke kan betragtes som en del af den systematiske screening og kontrolopfølgning («overforbrug») faldet markant, fra 12% i 1990 til ca. 4% efter 1998.

Det samlede årlige antal prøver viser en reduktion i antallet på ca. 5.000 årligt efter indførelsen af organiseret screening og yderligere en reduktion efter indførelsen af væskebaseret cytologi til ca. 35.000 prøver årligt (Tabel 2). Antallet af kontrolprøver, dvs. opfølgingsprøver på en tidligere abnorm prøve, har været relativt konstant (ca. 17,5%) indtil indførelsen af LBC, hvorefter antallet reduceredes og i 2004 var 12%, blandt andet forårsaget af færre uegnede prøver.

Diagnosefordelingen af de cervixcytologiske prøver fremgår af Tabel 2. Efter indførelsen af LBC i 2001 ses en stigning i den diagnostiske kvalitet, idet antallet af normale prøver forøges (fra 85-88% til 92-93%) samtidig med, at antallet af uegnede og falsk positive diagnoser reduceres, blandt andet pga. færre atypiske prøver.

Det årlige antal nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft i Fyn Amt ses af Figur 1. Efter indførelsen af LBC i 2001 sås først en let stigning i antallet af nye kræfttilfælde og siden en faldende tendens efter begyndelsen af anden screeningrunde (2004-2006) med anvendelsen af LBC.

Som det ses af Figur 1 og Figur 2 har indførelsen af organiseret screening i Fyns Amt haft stor effekt på såvel incidensen som mortalitet af livmoderhalskræft.

Screeningskvaliteten er forbedret betydeligt efter indførelsen af væskebaseret cytologi og senere semiautomatisk screening. Således har anvendelsen af LBC kombineret med TIS vist en sensitivitet på over 90% og en specificitet på 98% i en prospektiv undersøgelse af 4.000 rutineprøver. I en tidligere undersøgelse af falsk negativraten for Papanicolaou (PAP)-smear fandt vi en sensitivitet på 77,9% til sammenligning med i litteraturen, hvor den angives at være 30-87% [5].

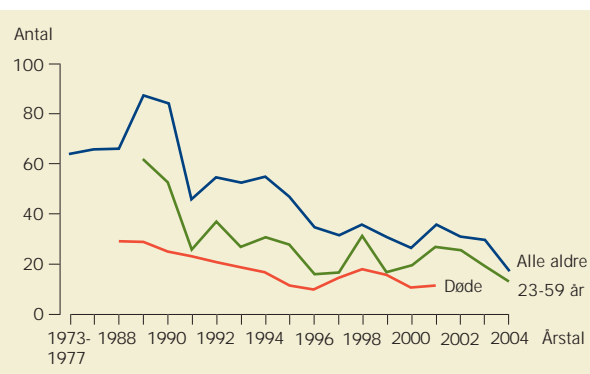
I gruppen af kvinder med livmoderhalskræft havde ca. 40% i 2000 og 67% i 2004 ikke deltaget i screeningsprogrammet.

Blandt de kvinder, der havde deltaget i screeningsprogrammet, blev der i første screeningsrunde (2001-2004) med anvendelse af LBC registreret en stigning i antallet af patienter, som forud for kræftdiagnosen havde en falsk negativ celleprøve (alle PAP-smear). Der var en tendens til, at tallet var faldende i den efterfølgende screeningsrunde (fra 2004), og dette tages som udtryk for, at LBC forårsager færre falsk negative celleprøver.

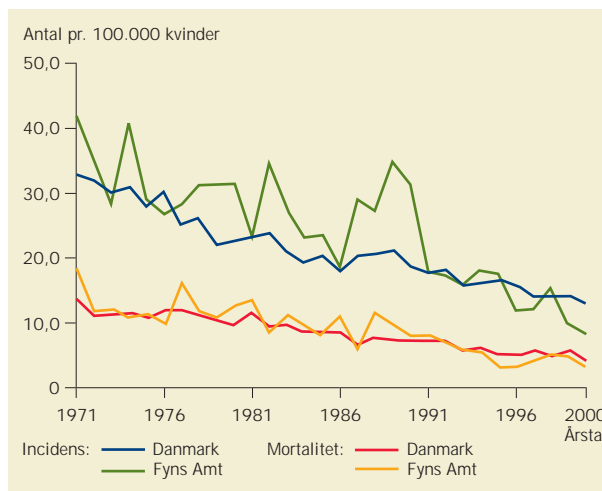
Diskussion

Overgang fra uorganiseret til organiseret screening betød en omlægning af screeningsystemet dels med central styring og overvågning af hele screeningsprogrammet, dels med ændring i prøvetagningsteknikken (fra vatpind til cytbørste) og opstramning af egnedetskriterier for den enkelte prøve, hvilket vil sige, at der blev krævet indhold af celler fra transformationszoneområdet, endocervikale celler, i materialet [6].

Indkøringsperioden og tilvænningen til det nye program for såvel læger som kvinder tog et par år. Faldet i antallet af kvinder, der henvender sig uopfordret, og faldet i »overfor-



Figur 1. Antal livmoderhalskræfttilfælde i Fyns Amt.



Figur 2. Incidens og mortalitet for livmoderhalskræft i Fyns Amt og i Danmark. Kilde: Nordcan.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

bruget« må tages som udtryk for, at der både hos alment praktiserende læger og hos kvinderne har været forståelse for og accept af, at der alene skal tages celleprøver ved screening og kontrol af tidligere abnorme fund, og at kvinderne har accepteret et screeningsinterval på tre år.

Målgruppens høje deltagerprocent på ca. 85 tilskrives dels en effekt af udsendelse af rykkere (Tabel 1), dels en løbende information til læger og kvinder, men informationen til kvinderne bør dog forbedres [7].

Den diagnostiske kvalitet er løbende blevet justeret. Ved overgang til organiseret screening gik man fra at tage prøven med en vatpind til at anvende spatel og børste ved fremstilling af et konventionelt PAP-smear. Ved begge metoder bliver kun en del af materialet udstroget på objektglas og undersøgt, og restmaterialet kasseres (op til 80%).

På trods af et organiseret screeningsprogram var reduktionen i antallet af nyfundne tilfælde af livmoderhalskræft i løbet af 1990'erne stagneret (Figur 1). Da deltagerprocenten var høj (85), burde den primære målsætning være at højne kvaliteten i screeningsprogrammet ved at stile efter en nedsættelse af antallet af uegnede prøver, falsk negative og falsk positive celleprøver samt en bedre diagnostisk kvalitet af »atypidiagnoserne« [5, 8]. På denne baggrund indførtes væskebaseret cytologi, hvor alt materialet indsendes, og en repræsentativ cellesuspension heraf undersøges. Dette har medført en diagnostisk kvalitetsforbedring, men som ved al ny teknologi har det krævet lang oplæring og screeningserfaring, før resultaterne er blevet optimale. Der ses således en øgning i antallet af normale prøver (fra 85-88% til 92-93%), samtidig med at uegnede og falsk positive diagnoser er reduceret (pga. færre atypiske prøver) [9, 10]. For yderligere at forbedre kvaliteten i screeningen for livmoderhalskræft begyndte indførelsen af semiautomatisk screening (ThinPrep Imaging System, Cytyc) i efteråret 2004. Begge disse tiltag har medført en maskinel fremføring af prøverne fra modtagelse til screening, hvilket medfører en reduktion i bioanalytikerarbejdskraft, reduktion i screeningstid og forbedret arbejdsmiljø.

Svartiden på en celleprøve har været varierende fra to uger til seks uger før anvendelsen af semiautomatisk screening. Dette skyldes dels, at tiden, fra indbydelserne udsendes, til prøverne fra de pågældende kvinder modtages i laboratoriet, præges af sæsonmæssige svingninger med de største input forår og efterår, dels at der ikke er ekstra bioanalytikerressurser at trække på i perioder med stort prøveindtag. På trods af forskellige forsøg har det vist sig umuligt at styre inputtet af prøver, som – uanset hvordan indbydelsesmønsteret tilrettelægges – altid kommer i bølger. Derfor fastholdes en fast indbydelsesstrøm over 43 uger om året med pauser i sekretærenes ferier. En svartid på mere end fire uger må opfattes som uacceptabel, men efter indførelsen af væskebaseret cytologi er der opnået en svartid på omkring 2-3 uger, og da screening ved hjælp af ThinPrep Imaging System har reduceret screeningstiden med 42%, forventes svartiden at kunne holdes konstant

på højst to uger ved en midlertidige omlægninger af bioanalytikernes arbejdsgang.

Konklusion

Effekten af screeningsprogrammet er:

- reduktion i antallet af livmoderhalskræfttilfælde fra 62 i 1988 til 18 i 2004
- reduktion i antallet af døde pga. livmoderhalskræft fra 29 i 1988 til 12 i 2001 (Sundhedsstyrelsen)
- med overgang fra uorganiseret til organiseret screening er deltagerprocenten øget fra 55 til 85 blandt målgruppens kvinder, dvs. kvinder i alderen 23-59 år, hos hvem det er muligt at foretage en celleprøve fra livmoderhalsen
- reduktion i antallet celleprøver fra 42.000 i 1988 til 35.000-36.000 årligt
- høj kvalitet: – kvinderne indbydes i forventet rækkefølge og tidsinterval
- svartiden er højst to uger
- reduktion i antallet af falsk negative og falsk positive prøver
- ved anvendelse af væskebaseret cytologi er det muligt at foretage automatisk screening og supplerende undersøgelser på celleprøven, som for eksempel test for humant papillomvirus.

Korrespondance: Berit Hølund, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: berit.hoelund.@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 12. marts 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft. København: Sundhedsstyrelsen, 1986.
2. Kristensen GB, Hølund B, Ginsted P. Efficacy of the cytobrush versus the cotton swab in the collection of endocervical cells. *Acta Cytol* 1989;33:849-51.
3. Dahl M-B, Hølund B, Sørensen B et al. Opfølgning af ikke-negative cervixcytologiske prøver i Fyns Amt. *Ugeskr Læger* 1998;160:5798-801.
4. Hølund B. Implementation of liquid-based cytology in the screening programme against cervical cancer in the County of Funen, Denmark, and status of the first year. *Cytopathology* 2003;14:269-74.
5. Ejersbo D, Dahl M-B, Hølund B. Falsk negative cervixcytologiske prøver i et dansk materiale. *Ugeskr Læger* 2003;165:2391-4.
6. Hølund B, Grinsted P, Poulsen FP. Screening mod livmoderhalskræft i Fyns Amt. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2000;257-62.
7. Andreasen LJ, Hølund B, Jeune B et al. Screening mod livmoderhalskræft. *Ugeskr Læger* 1998;160:405-9.
8. Dahl M-B, Ejersbo D, Hølund B. Årsag til og opfølgning af uegnede cervixcytologiske prøver i Fyns Amt. *Ugeskr Læger* 2002;164:4280-3.
9. Schledermand D, Ejersbo D, Hølund B. Significance of atypia in conventional Papanicolaou smears and liquid-based cytology: a follow study. *Cytopathology* 2004;15:148-53.
10. Schledermand D, Ejersbo D, Hoelund B. Improvement of diagnostic accuracy and screening conditions with liquid-based cytology. *Diagnostic Cytol* 2006 (i trykken).