

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

- in normal subjects and in patients with peripheral arterial disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1973;128:103-9.
5. Matzen S, Perko G, Groth S et al. Blood volume distribution during head-up tilt induced central hypovolaemia in man. *Clin Physiol* 1991;11:411-22.
 6. Ruiz GA, Scaglione J, Gonzalez-Zuelgaray J. Reproducibility of head-up tilt test in patients with syncope. *Clin Cardiol* 1996;19:215-20.
 7. Aerts AJ, Dendale P, Block P et al. Reproducibility of nitrate-stimulated tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Am Heart J* 2005;150:251-6.
 8. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P et al. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:125-30.
 9. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F et al. "The Italian Protocol": a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2:339-42.
 10. Kurbaan AS, Franzen AC, Bowker TJ et al. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1999;84:665-70.
 11. McGavigan AD, Hood S. The influence of sex and age on response to head-up tilt-table testing in patients with recurrent syncope. *Age Ageing* 2001;30:295-8.
 12. Del RA, Bartoli P, Bartoletti A et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:564-70.
 13. Natale A, Sra J, Akhtar M et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt-table testing in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 1998;82:1210-3.
 14. Foglia-Manzillo G, Giada F, Beretta S et al. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1999;84:284-8.
 15. Disertori M, Brignole M, Menozzi C et al. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003;5:283-91.
 16. Linzer M, Yang EH, Estes NA III et al. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:989-96.
 17. Calkins H, Kadish A, Sousa J et al. Comparison of responses to isoproterenol and epinephrine during head-up tilt in suspected vasodepressor syncope. *Am J Cardiol* 1991;67:207-9.
 18. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994;97:78-88.

Screeningsprofil af afdøde fynske livmoderhalskræftpatienter

Bioanalytikerunderviser Dorthe Ejersbo

Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Patologi

Resume

Introduktion: Hvert år får ca. 400 kvinder i Danmark konstateret livmoderhalskræft, og ca. 175 dør af sygdommen. Undersøgelser har vist, at en stor del af patienterne var ikkedeltagere i screeningen for livmoderhalskræft, og at signifikant flere ikkedeltagere end deltagere, der havde fået foretaget mindst to cervixcytologiske celleprøver, døde af sygdommen. Formålet var at undersøge screeningsprofilen hos cervixcancerpatienter, der ikke overlevede sygdommen, sammenlignet med en kontrolgruppe.

Materiale og metoder: I alt 72 patienter indgik i en case-kontrolundersøgelse. Fem cases blev ekskluderet. Til hver af de resterende 67 cases blev der udtrukket en geografisk og aldersmatchet kontrolperson fra Det Centrale Personregister. Alle registerdata vedr. sygdoms- og screeningsprofil i Fyns Amts patologisystem og Patologidatabanken blev registeret for hver case og kontrolperson i en database. Statistisk bearbejdning blev udført med χ^2 -testen med Yates korrektion.

Resultater: 63% af patienterne havde aldrig deltaget i screening sammenlignet med 49% af kontrolpersonerne. Undersøgelsen viste, at ældre kvinder generelt var utilstrækkeligt screenede, da andelen af ikkedeltagere blandt både cases og kontrolpersoner \geq 60 år var 65%.

Konklusion: Ikkedeltagerne havde i modsætning til deltagere avanceret sygdom på diagnosetidspunktet, hvorfor man må fokusere på at øge deltagerprocenten i fremtiden.

Hvert år får flere 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 treårsinterval, fra de er 23 år, til de er 59 år. Dette til trods var Danmark i 2002 det land i EU, der havde den højeste incidens og mortalitet af cervixcancer [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 screeningsmålgruppe i fremtiden kan udvides til for eksempel at omfatte alle kvinder på 23-70 år, samt om screeningsintervallet kan udvides fra tre til fem år hos kvinder over 50 år [5].

Antallet af cervixcancer tilfælde i Fyns Amt har ligget relativt konstant på omkring 30 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 og 36 i 2001 til 18 i 2004, og antallet af dødsfald faldt fra 29 i 1988 til 12 i 2001 [6].

Faktaboks

63% af afdøde cervixcancerpatienter havde aldrig deltaget i screening

Andelen af ikkedeltagere blandt både cases og kontrolpersoner ≥ 60 år var 65%

Ikkedeltagerne havde i modsætning til deltagerne avanceret sygdom på diagnosetidspunktet

Da avanceret cervixcancer tilsyneladende findes hos ikkedeltagere i screening, må man fremadrettet fokusere på at øge deltagerprocenten

I litteraturen findes kun en dansk undersøgelse, hvori screeningshistorien hos afdøde cervixcancerpatienter beskrives [7]. *Frede Olesen* undersøgte i slutningen af 1980'erne alle danske patienter, der fik diagnosticeret cervixcancer i 1983. I et opfølgingsstudie undersøgte han ved hjælp af data fra Det Centrale Personregister og fra telefoninterview med patienternes egen læge, hvor mange af patienterne der var døde af sygdommen tre år efter diagnosen, og sammenlignede deres screeningshistorier med screeningshistorierne for 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 blandt deltagere (21%), som tidligere var cervixcytologisk undersøgt mindst to gange [6]. I andre danske undersøgelser fra 1985-1991 har man påvist, at 32-56% af de undersøgte cervixcancerpatienter var ikkedeltagere [8-12]. Dermed menes, at de aldrig havde fået foretaget en cervixcytologisk screeningsprøve.

I en undersøgelse i 2005 fra Kræftens Bekæmpelse påviste man, 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 studie var dels at undersøge screeningsprofilen hos afdøde cervixcancerpatienter sammenlignet med en kontrolgruppe i et amt med organiseret screening, dels at undersøge om der var andre sygdomsrelaterede faktorer, der karakteriserede disse patienter.

Materiale og metoder

I alt 72 patienter, der havde Fyns Amt som bopælsamt og var anmeldt til Dødsårsagsregisteret med en svulst i livmoderhalsen som dødsårsag 1 i perioden fra den 1. januar 1997 til den 31. december 2001, indgik i en case-kontrol-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. Patologi-informationsystemet under FPAS indeholder bl.a. oplysninger om alle cervixcytologiske prøver foretaget i Fyns Amt siden 1978. PDB er en natio-

nal databank med 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 fået diagnosen cervixcancer to gange med mange års mellemrum.

Casegruppen bestod således af 67 patienter. For hver case blev der ved hjælp af søgning i Det Centrale Personregister fundet en geografisk og aldersmatchet kontrolperson. Som kontrolpersoner valgtes den første kvinde på listen, som havde samme alder som casen, var født samme dag og år, havde bopæl i Fyns Amt og 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 matchperson, blev der søgt på næstfølgende dato, samme måned og samme år.

Alderen på diagnose- og dødstidspunktet, histologisk subtype samt sygdomsstadium på diagnosetidspunktet blev registreret for hver case. Alle informationer i både FPAS og PDB vedr. screeningsprofilen, f.eks. antal celleprøver (*smears*) og tidspunkt for den seneste prøve i forhold til diagnosetidspunktet, blev registreret for hver case og den parrede kontrolperson. 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 kontrolpersoner indgik i undersøgelsen. Gennemsnitsalderen var i diagnoseåret 65,5 år og i dødsåret 70,2 år. Andelen af kvinder, der på diagnosetidspunktet var 60 år eller ældre, var 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 ud af 21 (52%) af patienterne og tre ud af 21 (14%) af kontrolpersonerne 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% (otte ud af 21) af patienterne og 86% (18 ud af 21) af kontrolpersonerne blevet 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 ud af 25 (56%) af patient-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

terne og 22 ud af 34 (64%) af kontrolpersonerne blevet screeningsundersøgt inden for de seneste fem år før diagnostidspunktet ($\chi^2 = 0,90$, nonsignifikant). Ser man på de 24 cases og kontrolpersoner, der aldersmæssigt tilhørte den ældste del af målgruppen for den organiserede screening i Fyns Amt fra 1989, dvs. kvinder på 60-75 år, var 58,3% af patienterne og 66,6% af kontrolpersonerne ikkedeltagere (resultater ikke vist).

De histologiske subtyper fordelte sig således: 75% (49) plancellulære karcinomer, 14 (ni) adenokarcinomer og 11% (syv) andre typer. Subtypen var ikke angivet ved to cases.

Af **Tabel 2** fremgår det, at sygdomsstadiet var oplyst for 48 cases og heraf udgjorde Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-stadium I 23% (11), stadium II 42% (20), stadium III 25% (12) og stadium IV 10% (fem) på diagnostidspunktet. Blandt ikkedeltagerne med kendt FIGO-stadium havde 7,1% (to ud af 28) stadium I-sygdom, og 92,9% (26 ud af 28) havde en mere avanceret sygdom på diagnostidspunktet. Blandt deltagerne udgjorde patienter med sygdomsstadium I 45% (ni ud af 20) og patienter med stadium II-IV 55% (11 ud af 20) ($\chi^2 = 7,44$, $p < 0,01$).

Fem patienter (20%) havde uoplyst stadiemdeling. Blandt deltagerne, der var screenet to eller flere gange, var 73,7% (14 ud af 19) desuden blevet undersøgt inden for de seneste fem år før diagnostidspunktet, heraf syv ud af ni (77,8%) med stadium I-sygdom.

Diskussion

I undersøgelsen blev det påvist, 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 og i 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 var der ingen signifikante forskelle på screeningsprofilen. Ikkedeltagelsen synes derfor at være aldersbetinget, da den var størst både hos de ældste patienter og deres kontrolpersoner. Om dette skyldes et manglende tilbud

Tabel 1. Screeningsprofilen hos cases og kontrolpersoner i forhold til alder på diagnostidspunktet.

Alder på diagnostidspunktet	Ikkedeltagere		Deltagere		Screeningsprofil, n	
	n	%	n	%	screenet >2 gange	inden for de seneste 5 år
<i>Cases</i>						
< 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 (n = 67)	42	62,7	25	37,3	19	14
<i>Kontrolpersoner</i>						
< 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 (n = 67)	33	49,3	34	50,7	29	22

Tabel 2. Sygdomsstadium ved cases fordelt i forhold til alder på diagnostidspunktet og screeningsprofilen.

	Antal cases, i stadium nummer					I alt	
	I	II	III	IV	uoplyst	n	%
<i>Cases < 60 år (n = 21)</i>							
Ikkedeltagere	-	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
<i>Cases ≥ 60 år (n = 46)</i>							
Ikkedeltagere	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
<i>Alle cases (n = 67)</i>							
Ikkedeltagere	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

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

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 og deltagelse, da 55% af cervixcancerpatienterne i 1983 og kun 33% af kontrolpersonerne aldrig havde været screenet [16]. I en undersøgelse af afdøde cervixcancerpatienter fandt *Olesen* 41% ikkedeltagelse, men tallet må betragtes som et minimumstal, da der ikke var oplysninger om screeningsaktivitet for 61 (43%) patienter [6]. Patienter, for hvem disse oplysninger ikke forelå, 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 portiobiopsier og cervixskrab uden efterfølgende udredning. 70% af alle cervixcancerpatienter i Fyns Amt i 1988-2005 havde en stadium I-sygdom, hvorimod kun 16% (11 ud af 67) af de afdøde cervixcancerpatienter i dette studie havde sygdomsstadium I på diagnostidspunktet (Tabel 2) og heraf var kun to ikkedeltagere. Blandt deltagerne udgjorde patienter med sygdomsstadium I 45% (ni ud af 20). Om end tallene er små, viser dette fund samstemmende med *Olesen's* materiale, at cervixcancer detekteres på et tidligt sygdomsstadium 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 længere sigt kunne forvente en yderligere reduktion af både af incidensen og dødeligheden af cervixcancer i Danmark.

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

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 Gynecol 2006;85:106-11.
4. <http://fm8-10060.nt.uni2.dk/kraefttal2/p1997S38.htm> /marts 2007.
5. Sundhedsstyrelsen: Screening for livmoderhalskræft. Sundhedsstyrelsens anbefalinger, 2007. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
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.

Korrespondance: *Dorthe Ejersbo*, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: dorthe.ejersbo@ouh.regionssyddanmark.dk

Antaget: 2. juli 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

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.