

Screening for cervixcancer hos kvinder over 65 år vil formentlig nedsætte incidensen og mortaliteten

,Anne Hammer¹, Katrine Fuglsang¹, Kristine Høgsbjerg² & Jan Blaakær¹

STATUSARTIKEL

1) Gynækologisk
Obstetrisk Afdeling,
Aarhus Universitets-
hospital
2) Gynækologisk
Obstetrisk Afdeling,
Regionshospitalet
Randers

Ugeskr Læger
2015;177:V12140697

Incidensen af cervixcancer i Danmark er blandt de højeste i den vestlige del af Europa [1, 2] trods et velorganiseret screeningprogram. Kurven over den aldersspecifikke incidens af cervixcancer afslører, at kvinder på 75 år næsten har samme incidens som kvinder på 35-40 år [3]; alligevel tilbydes kvinder over 65 år ikke screening for cervixcancer i Danmark.

Siden 1990'erne har det i internationale tidsskrifter været diskuteret, ved hvilken alder kvinder kan udgå af screeningsprogrammet for cervixcancer [4, 5]. International Agency for Research on Cancer anbefaler, at kvinder kan udelukkes fra screeningsprogrammet [6], når de fylder 65 år, hvilket er i overensstemmelse med praksis i Danmark [3]. I enkelte lande tilbyder man kun screening, indtil kvinden fylder 60 år (f.eks. Sverige og Holland), og i få lande (f.eks. Canada og Norge) tilbyder man screening, indtil kvinden fylder 70 år.

FORMÅL

På baggrund af den eksisterende litteratur diskuteres det, om danske kvinder over 65 år bør screenes, og såfremt dette findes indikeret, hvorledes denne aldersgruppe screenes optimalt.

SCREENING FOR CERVIXCANCER I DANMARK

Populationsbaseret screening for cervixcancer blev

introduceret i Danmark i 1960'erne [7], og i 1986 kom Sundhedsstyrelsen med de første nationale retningslinjer. Kvinder i alderen 23-59 år blev anbefalet cytologisk screening hvert tredje år, og i 2007 blev retningslinjerne justeret, således at screening skulle tilbydes kvinder i alderen 23-64 år. I henhold til de seneste anbefalinger fra 2012 [3] skal kvinder i aldersgruppen 23-59 år tilbydes screening for cervixcancer ved cytologisk undersøgelse, mens kvinder i alderen 60-64 år udelukkende skal testes for humant papillomvirus (HPV). Er kvinden HPV-negativ, og har de to forudgående celleskrab været normale, skal hun ikke undersøges nærmere. Siden screening for cervixcancer blev implementeret i Danmark, er incidensen af cervixcancer faldet signifikant fra 34/100.000 i 1966 [8] til 12,7/100.000 i 2012 [1].

INCIDENS OG MORTALITET AF CERVIXCANCER I FORHOLD TIL ALDER

Incidensen af cervixcancer i Danmark er højere end i de lande, som vi normalt sammenligner os med (Tabel 1). I 2004-2008 var incidensen lige så høj hos kvinder i 75-årsalderen, hvilket er ca. ti år efter, at danske kvinder udelukkes fra screeningsprogrammet, som blandt kvinder i 40-årsalderen (Figur 1) [3]. I 2008-2012 var cervixcancerincidensen hos de ældre kvinder faldet [9], hvilket kan være udtryk for, at det

TABEL 1

Oversigt over cervixcancerincidensen og screeningsprogrammet for cervixcancer i udvalgte nordeuropæiske lande.

	Alder ^a , år	Interval	Metode	Incidens ^b	% tilfælde hos kvinder > 60 år
Danmark	23-64	23-49 år: hvert 3. år 50-64 år: hvert 5. år	23-59 år: cytologi 60-64 år: HPV	12,7/100.000	29,5
Sverige	23-60	23-49 år: hvert 3. år 50-60 år: hvert 5. år	Cytologi	9,1/100.000	34,8
Finland	30-60	Hvert 5. år	Cytologi	4,0/100.000	30,1
Storbritannien	25-64	25-49 år: hvert 3. år 50-64 år: hvert 5. år	Cytologi	8,9/100.000	24,1
Tyskland	20-	Årligt	Cytologi	9,3/100.000	37,5

HPV = humant papillomvirus.

a) På kvinder, der anbefales screening

b) Aldersstandardiseret incidensrate.

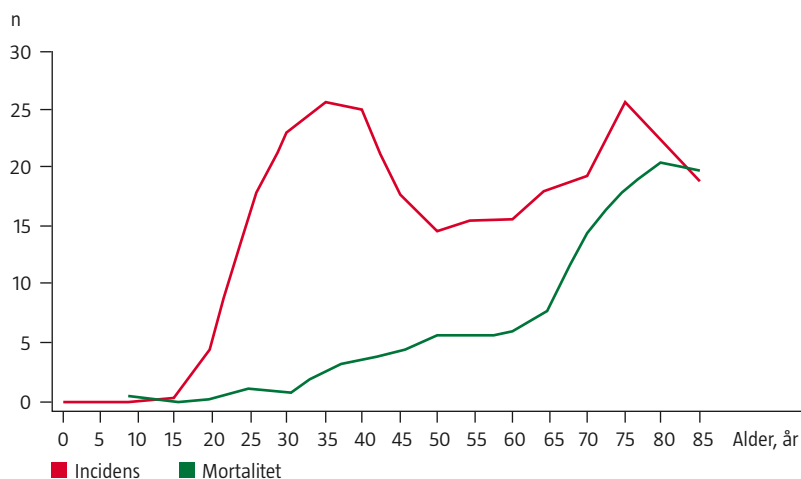
har haft en gavnlig effekt at udvide screeningsprogrammet til 64 år, men den fulde effekt er formentlig endnu ikke indtruffet. Også lande som Storbritannien [10], Sverige [11] og Canada [12] har en aldersspecifik incidenskurve med to toppe. Ydermere viser mortalitetsrater fra disse lande og flere studier, at ældre kvinder har en meget højere mortalitet [3, 11, 12]. Om det skyldes manglende screening, vides ikke, men i studier har man fundet, at ældre kvinder oftere diagnosticeres med mere avanceret cervixcancer end unge kvinder [13]. Den høje mortalitet kan også skyldes, at ældre kvinder generelt har højere komorbidity end unge kvinder, men dog har man i et review konkluderet, at ældre kvinder har samme postoperative mortalitet og recidivrate som unge kvinder, når der korrigeres for sygdommens stadie [14]. I studier fra USA og Tyskland har man inden for de seneste par år påvist, at incidensraten for cervixcancer er højere end hidtil antaget; det gælder både den aldersstandardiserede og den aldersspecifikke incidensrate [15, 16]. I disse studier korrigerede man for andelen af hysterektomerede kvinder og fandt, at kvinder over 65 år havde den højeste incidensrate. Faktisk var den korrigerede rate 67-86% højere end den ikkekorrigerede rate (Figur 2). Det er ikke overraskende, at korrektion for hysterektomiincidensen havde størst indflydelse på den aldersspecifikke cervixcancerincidens hos de ældre kvinder, eftersom hysterektomiincidensen er kumulativ med alderen. Et lignende dansk studie er på vej, og det bliver interessant at se, om det samme fænomen er gældende i Danmark.

EFFEKT AF SCREENING I FORHOLD TIL ALDER

Der er divergerende resultater af effekten af screening i forhold til alder. I USA fandt man, at screening især har nedsat incidensen af cervixcancer hos ældre kvinder, mens effekten var mindre udtalt hos unge kvinder [17]. I et svensk studie har man derimod fundet, at andelen af kvinder, der er over 69 år og har cervixcancer, er steget fra 5,4% af alle tilfælde i 1944-1957 til 27,2% i 1990-2004 [18]. I dag udgør cervixcancer hos kvinder over 65 år knap 25% af alle tilfælde i USA og Europa [19], og i Danmark blev mere end 30% af alle tilfælde af cervixcancer i 2012 diagnosticeret hos kvinder, der var over 60 år [1]. I nyligt publicerede case-kontrol-studier har man estimeret effekten af at fortsætte screening efter det fyldte 65 år på cervixcancerincidensen hos ældre kvinder, og man har påvist, at screening af kvinder over 65 år vil kunne reducere incidensen såvel som mortaliteten af cervixcancer betydeligt [20, 21]. I et britisk studie har man estimeret, at antallet af cervixcancer ville kunne halveres, hvis screeningen fortsatte til 75 år i stedet for 65 år [22].

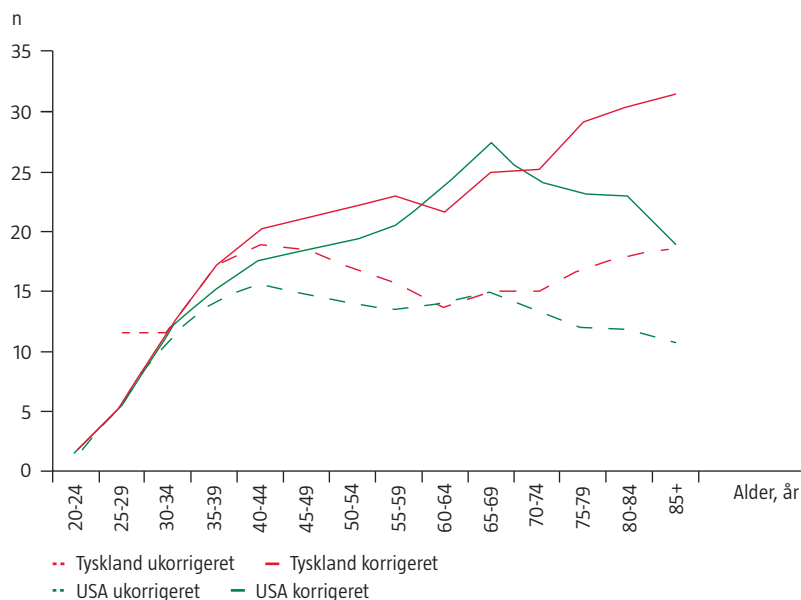
FIGUR 1

Aldersspecifik incidens og mortalitet af cervixcancer pr. 100.000 kvinder i Danmark, 2004-2008 [3].



FIGUR 2

Aldersspecifik incidens af cervixcancer pr. 100.000 kvinder før og efter korrektion for hysterektomiincidens i Tyskland [15] og USA [14].



ANDELEN AF PATIENTER, DER HAR CERVIXCANCER OG EN SUFFICIENT SCREENINGSHISTORIK

I flere såvel danske som internationale studier har man påvist, at kvinder, der bliver diagnosticeret med cervixcancer, sjældnere har fulgt screeningsprogrammet regelmæssigt end kvinder, der ikke bliver diagnosticeret med cervixcancer [23-25]. Hvis det skal give mening at tilbyde screening til kvinder over 65 år, vil



FAKTABOKS

Incidensen af cervixcancer i Danmark var 12,7/100.000 i 2012.

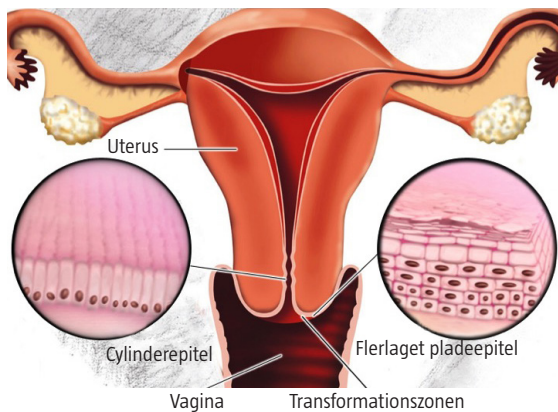
Humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for, at der udvikles cervixcancer.

30% af alle cervixcancer i Danmark opstår hos kvinder over 60 år.

I 1986 kom Sundhedsstyrelsen med de første anbefalinger om screening for cervixcancer.

I henhold til de seneste anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen skal kvinder på 23-59 år screenes ved cytologi, mens kvinder på 60-64 år skal screenes for HPV.

det være relevant at undersøge, om ældre kvinder med cervixcancer sjældnere har en sufficient screeningshistorik end unge kvinder, og om de ønsker at deltage. I et dansk studie fra 2012 fandt man, at ca. 55% af kvinderne med cervixcancer ikke var blevet screenet suffi- cient [23]. Ud fra dette studie kan vi dog ikke konkludere, om den lave procentdel af suffi- cient screenede skyldtes, at en stor del af de danske kvinder ikke ønskede at blive screenet, selvom de blev inviteret (nonkomplians), eller om det var fordi, de ikke blev tilbudt screening (ikke inviteret). I få stu- dier har man rapporteret om screeningshistorik hos patienter med cervixcancer i forhold til alder, og i størstedelen af dem fandt man frem til, at insufficient screeningshistorik var associeret med stigende alder [26, 27]. Ud fra disse studier kan vi igen ikke konkludere, om det skyldes en lavere complians hos ældre kvinder end hos unge kvinder, eller om årsagen er, at ældre kvinder ikke bliver inviteret. I et hollandsk studie [28] fandt man, at 33% af kvinderne med cervix- cancer ikke var screenet optimalt, fordi de ikke var blevet tilbudt screening pga. alder (ikke inviteret), mens kun 17% af de patienter, der havde cervixcan-



Koronalt snit af uterus og vagina. I cervix uteri ses overgang fra et flerlaget pladeepitel til et enlaget cylinderepitel, hvilket også er illustreret i de to cirkler. Overgangszonen kaldes transformationszonen, og det er specielt i dette område, at dysplasi kan opstå hvis epitelcel- lerne er vedvarende inficeret ved humant papillomvirus.

cer og var blevet tilbudt screening, ikke havde taget imod tilbuddet (nonkomplians). I et nyligt publiceret svensk studie fandt man, at kvinder over 65 år havde en større risiko for cervixcancer end kvinder under 65 år, selvom de havde fulgt screeningsprogrammet (*hazard ratio* (HR): 4,8), hvorimod kvinder, der var over 65 år og ikke havde fulgt screeningsprogrammet, kun havde en marginal højere risiko (HR: 5,9) [29].

KAN DET BETALE SIG ØKONOMISK AT SCRENE KVINDER OVER 65 ÅR?

Når screeningstilbud skal evalueres eller modificeres, bliver diverse sundhedsøkonomiske analysemetoder ofte anvendt, herunder omkostningseffektivitet, *cost-utility*- og *cost-benefit*-analyser. Sidstnævnte forhol- der sig udelukkende til udfald, der kan opgøres i kro- ner og øre, mens man i de to førstnævnte anvender mere bløde værdier som f.eks. kvalitetsjusterede le- veår eller prisen for at vinde et ekstra leveår (*life- years saved* (LYS)). I de danske retningslinjer fra 2012 ser det dog ikke ud til, at sundhedsøkonomiske analy- ser har været anvendt til at vurdere, ved hvilken alder kvinder ikke længere skal tilbydes screening for cer- vixcancer. I flere amerikanske studier på området har man fundet forskellige resultater. I et studie fandt man, at det ikke kan betale sig at fortsætte screenin- gen efter kvindernes 65. år, idet man kun vil kunne forebygge 1,6 tilfælde af cervixcancer pr. 1.000 kvin- der og 0,5 dødsfald pr. 1.000 kvinder [30]. I to andre studier har man derimod fundet, at det både er om- kostningseffektivt og besparende at screene kvinder på 65-75 år. I et nyligt publiceret koreansk studie fandt man, at antallet af LYS var højest hos kvinder på 65-69 år og lavest hos kvinder først i 30'erne.

HUMANT PAPILOMVIRUS-GENOTYPEDISTRIBUTION HOS ÆLDRE KVINDER MED CERVIXCANCER

I et systematisk review, der endnu ikke er publiceret, har man påvist, at ældre kvinder med cervixcancer sjældnere var inficeret med HPV 16 og/eller 18 end yngre kvinder. Prævalensen af HPV 16 og 18 i cervix- cancer var signifikant lavere hos kvinder over 60 år (57%) end hos yngre kvinder (85%). Ældre kvinder var oftere inficeret med andre HPV-typer (ikke speci- ceret) og var oftere HPV-negative end unge kvinder. Eftersom knap halvdelen af de ældre kvinder med cervixcancer var inficeret med andre typer HPV end HPV 16 og 18, kan det være risikabelt ikke at justere anbefalingerne, således, at alle kvinder, der er HPV- positive i den afsluttende test uanset genotype, henvi- ses direkte til kolposkopi.

HVORDAN SKAL ÆLDRE KVINDER SCREENES?

I mange af de studier, der er lavet om screening og

screeningsmetoder, har man kun inkluderet kvinder i screeningsalderen. Vi ved derfor meget lidt om, hvilken form for screening der er mest effektiv hos kvinder over 60-65 år. Er det screening ved cytologi, HPV-test af en prøve, som er taget af en sundhedsprofessionel, eller er det ved HPV-test af en prøve, som patienten selv har taget? Det er velkendt, at det kan være svært at få taget et sufficient celleskrab hos ældre kvinder, hvilket skyldes, at transformationszonen som følge af det lave østrogenniveau trækker sig op i cervikalkanalen hos postmenopausale kvinder. I et review har man konkluderet, at screening ved cytologi synes at være mere sensitiv hos kvinder over end under 50 år, mens man i et andet studie har fundet, at sensitiviteten af cytologi blot var 20% hos ældre kvinder i forhold til hos kvinder på 30-35 år. I andre studier har man fundet, at test for HPV er langt bedre end cytologisk undersøgelse hos ældre kvinder. I det ene studie var der inkluderet kvinder i alderen 55-76 år, og man konkluderede, at HPV-testen var mere sensitiv og bedre til at detektere cervikal intraepitelial neoplasie end cytologi. Selvom HPV-testen er langt mere sensitiv end cytologisk undersøgelse og endvidere yder beskyttelse mod cervixcancer i længere tid, er det også påvist, at HPV-testen formentlig kun yder beskyttelse mod cervixcancer i 5-6 år og ikke livslangt. En mulig forklaring herpå kan være, at ældre kvinder reinficeres med HPV, men det kan også skyldes reaktivering af en latent HPV-infektion. Resultaterne af flere såvel epidemiologiske studier som dyrestudier har indikeret, at HPV kan ligge latent i de basale epitelceller og dermed ikke kan detekteres ved en HPV-test af cytologisk materiale. Som følge af et aldersbetinget svækket immunforsvar kan virus formentlig reaktiveres, hvilket potentielt kan føre til celleforandringer. Kliniske holdpunkter for, at HPV kan forefindes i et latent stadium med efterfølgende reaktivering, er fundet hos nyretransplanterede patienter efter behandling med immunosuppressiva. I Danmark har man indført, at kvinder i alderen 60-64 år skal HPV-testes, inden de forlader screeningsprogrammet, men vi ved på nuværende tidspunkt ikke, i hvor lang tid de er »beskyttet« mod cervixcancer.

KONKLUSION

Danske kvinder over 65 år har en høj incidens og mortalitet af cervixcancer. Resultaterne af udenlandske studier har indikeret, at incidensen muligvis kan være endnu højere hos ældre danske kvinder, hvis der korrigeres for hysterektomiincidensen. Screening af kvinder over 65 år kan formentlig nedsætte incidensen og mortaliteten af cervixcancer betydeligt. Kun i få studier har man belyst, hvordan ældre kvinder screenes bedst. Det ville derfor være ønskeligt, at der

kunne iværksættes danske pilotprojekter, der har til formål at evaluere både effekten af screening for cervixcancer hos danske kvinder over 65 år, og om disse kvinder bedst screenes ved cytologi og/eller HPV-test.

SUMMARY

Anne Hammer, Katrine Fuglsang, Kristine Høgsbjerg & Jan Blaaekær: Screening for cervical cancer in women older than 65 years will probably reduce the incidence and mortality
Ugeskr Læger 2015;177:V12140697

The age-specific cervical cancer incidence in Denmark is bimodal with peaks at ages 35-40 years and 75 years. Yet, Danish women ≥ 65 years are not offered screening for cervical cancer. Screening women beyond the age of 65 years may reduce cervical cancer incidence as well as mortality, and seems to be cost-effective. Older women may benefit more from human papillomavirus screening rather than by cytology. Thus, more research on cervical cancer screening in older women is warranted.

En fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

KORRESPONDANCE: Anne Hammer, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N.
E-mail: ahlauridsen@clin.au.dk
Antaget: 24. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. juni 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes interessekonflikter er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Statens Serum Institut. Cancer registret 2012. www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre/Cancerregisteret/Cancerregisteret%202012.ashx. 2013 (16. jan 2015).
2. <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2> (16. jan 2015).
3. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger. København 2012. <https://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/SYB/Kraeft/ScreenLivmoderhalskriftAnbef.pdf> (9. mar 2015).
4. Fletcher A. Screening for cancer of the cervix in elderly women. *Lancet* 1990;335:97-9.
5. Rositch AF, Silver MI, Gravitt PE. Cervical cancer screening in older women: new evidence and knowledge gaps. *PLoS Med* 2014;11:e1001586.
6. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Ann Oncol* 2010;21: 448-58.
7. Bigaard J, Hariri J, Lyng E. Cervical cancer screening in Denmark. *Eur J Cancer* 2000;36:2198-204.
8. Lyng E, Rygaard C, Baillet MV et al. Cervical cancer screening at crossroads. *APMIS* 2014;122:667-73.
9. www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=212&country=208 (16. jan 2015).
10. Cancer research UK. Cervical cancer incidence statistics. www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/ (18. jan 2015).
11. Cancer incidence in Sweden 2010. www.socialstyrelsen.se/lists/artikelkatalog/attachments/18530/2011-12-15.pdf (16. jan 2015).
12. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Dickinson J, Tsakonas E et al. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ* 2013;185:35-45.
13. Ibfelt E, Kjær SK, Johansen C et al. Socioeconomic position and stage of cervical cancer in Danish women diagnosed 2005 to 2009. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:835-42.
14. Elit L. Cervical cancer in the older woman. *Maturitas* 2014;78:160-7.
15. Rositch AF, Nowak RG, Gravitt PE. Increased age and race-specific incidence of cervical cancer after correction for hysterectomy prevalence in the United States from 2000 to 2009. *Cancer* 2014;120:2032-8.
16. Stang A. Impact of hysterectomy on the age-specific incidence of cervical and uterine cancer in Germany and other countries. *Eur J Public Health* 2013;23:879-83.
17. Ward KK, Shah NR, Saenz CC et al. Changing demographics of cervical cancer in the United States (1973-2008). *Gynecol Oncol* 2012;126:330-3.
18. Pettersson BF, Hellman K, Vaziri R et al. Cervical cancer in the screening era: who fell victim in spite of successful screening programs? *J Gynecol Oncol* 2011;22:76-82.

19. <http://hpvcentre.net/> / 11/12/2014 2014 (11. dec 2014).
20. Kamineni A, Weinmann S, Shy KK et al. Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women. *Cancer Causes Control* 2013;24:1653-60.
21. Rustagi AS, Kamineni A, Weinmann S et al. Cervical screening and cervical cancer death among older women: a population-based, case-control study. *Am J Epidemiol* 2014;179:1107-14.
22. Castanon A, Landy R, Cuzick J et al. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS Med* 2014;11:e1001585.
23. Dugue PA, lynge E, Bjerregaard B et al. Non-participation in screening: the case of cervical cancer in Denmark. *Prev Med* 2012;54:266-9.
24. Ingemann-Hansen O, Lidang M, Niemann I et al. Screening history of women with cervical cancer: a 6-year study in Aarhus, Denmark. *Br J Cancer* 2008;98:1292-4.
25. Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N et al. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecol Oncol* 2012;126:203-6.
26. Olesen SC, Butterworth P, Jacomb P et al. Personal factors influence use of cervical cancer screening services: epidemiological survey and linked administrative data address the limitations of previous research. *BMC Health Serv Res* 2012;12:34.
27. Kirschner B, Poll S, Rygaard C et al. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol* 2011;120:68-72.
28. de Bie RP, Vergers-Spooren HC, Massuger LF et al. Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases? *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:64.e1-64.e7.
29. Darlin L, Borgfeldt C, Widen E et al. Elderly women above screening age diagnosed with cervical cancer have a worse prognosis. *Anticancer Res* 2014;34:5147-51.
30. Kulasingam SL, Havrilesky LJ, Ghebre R et al. Screening for cervical cancer: a modeling study for the US Preventive Services Task Force. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:193-202.