

SCREENING FOR
LIVMODERHALSKRÆFT

2007

Anbefalinger

Screening for livmoderhalskræft

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: Kræft; screening; livmoderhalskræft

Sprog: Dansk

Kategori: Anbefaling

Version: 1.0

Versionsdato: 7. september 2007

Format: pdf

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7676-547-7

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, september 2007

Forord

Screening for livmoderhalskræft har til formål at nedsætte forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft ved at opspore og behandle sygdommens forstadier, inden de eventuelt udvikler sig til kræft.

I 1986 udgav Sundhedsstyrelsen redegørelsen "Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft". Siden har alle amter/H:S indført screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft. En MTV-rapport fra 2005 om præpareringsteknikker viste, at amternes/H:S håndtering af screeningsprogrammerne på centrale områder var meget forskellig, ligesom der er kommet ny viden inden for området især vedrørende betydningen af infektion med human papillomavirus for udviklingen af livmoderhalskræft. Sundhedsstyrelsen nedsatte derfor i august 2006 en arbejdsgruppe, hvis opgave var at opdatere Sundhedsstyrelsens anbefalinger for screening for livmoderhalskræft.

Formålet med opdatering af anbefalingerne er at opnå en forbedret kvalitet af de nuværende screeningsprogrammer samt at sikre, at tilrettelæggelse, gennemførelse og kvalitetsudvikling foregår på et højt fagligt niveau og med den bedst mulige dækningsgrad. Herunder at praksis i regionerne er ensartet på alle områder, hvor det er nødvendigt for at sikre og monitorere screeningsprogrammerne samt opfølgning af abnorme fund. Udover kvalitet skal regionerne sikre et sundhedsøkonomisk effektivt program.

Med udgangspunkt i de internationale retningslinier anbefales det særligt, at alle kvinder mellem 23 og 65 år inviteres til screening for livmoderhalskræft – i aldersgruppen 23-50 år hvert tredje år og herefter hvert femte år. I Danmark er forekomsten af livmoderhalskræft imidlertid fortsat høj i aldersgrupperne over 65 år. Med henblik på en vurdering af, om der er grundlag for en eventuel yderligere udvidelse af den screenede aldersgruppe, anbefales det at gennemføre en undersøgelse til belysning af denne problemstilling.

Målgruppen for de opdaterede anbefalinger er lokale politikere, administratorer og sundhedsfagligt personale, som er ansvarlige for tilrettelæggelse og gennemførelse af de forebyggende undersøgelser for livmoderhalskræft - herunder de praktiserende læger, som varetager prøvetagning og opfølgning samt patologiafdelingerne, hvor celleprøverne undersøges.

Anbefalingerne er vigtige sigtepunkter for alle, der beskæftiger sig med screeningsprogrammet for livmoderhalskræft i det danske sundhedsvæsen, så screeningsundersøgelser fortsat kan være et effektivt redskab til at forebygge og nedsætte dødeligheden af livmoderhalskræft. I det omfang anbefalingerne ikke allerede er implementeret i de regionale screeningsprogrammer, vil de kunne implementeres i takt med de økonomiske og organisatoriske muligheder og prioriteringer.

Sundhedsstyrelsen, september 2007

Enhedschef Lone de Neergaard

Indhold

Forord	3
Sammenfatning	7
1 Indledning	13
2 Baggrund	14
2.1 Epidemiologi	14
2.2 Livmoderhalskræft og forstadier	17
2.3 Naturhistorien i udvikling af livmoderhalskræft	17
3 Organisering af screeningsprogrammerne	19
3.1 Regional organisering og koordinering	19
3.2 Kvalitetssikring	19
3.3 Aldersinterval og screeningsinterval	20
3.4 Invitationsbreve og informationspjece	23
3.5 Rykkerbreve	24
3.6 Anbefalinger vedrørende organisering af screeningsprogrammerne	25
4 Prøvetagning	26
4.1 Indikation for celleprøver fra livmoderhalsen	26
4.2 Prøvetager	26
4.3 Prøvetagningsteknik	26
4.4 Anbefalinger vedrørende prøvetagning	27
5 Præpareringsteknik	28
5.1 Udstrygningsteknik	28
5.2 Væskebaseret teknik	28
5.3 Diskussion	28
5.4 Anbefalinger vedrørende præpareringsteknik	29
6 Mikroskopi	30
6.1 Manuel mikroskopi	30
6.2 Computerassisteret og guidet mikroskopi	30
6.3 Krav til patologiafdelingerne	30
6.4 Krav til cytobioanalytikere	31
6.5 Krav til patologer	31
6.6 Sikring af diagnostisk kvalitet	31
6.7 Anbefalinger vedrørende mikroskopi	32

7 Diagnoseklassifikation og -kodning	33
7.1 Klassifikationssystemer	33
7.2 Anbefalinger vedrørende diagnoseklassifikation og -kodning	35
8 Test for human papillomavirus (HPV)	36
8.1 Metoder til HPV-test	36
8.2 Anvendelse af HPV-test	37
8.3 Vaccination mod HPV	38
8.4 Diskussion	39
8.5 Anbefalinger vedrørende HPV-test	40
9 Svar på celleprøven og opfølgning	41
9.1 Information om svar til kvinden	41
9.2 Udformning af svar til rekvirenten	41
9.3 Klinisk opfølgning af uegnet celleprøve	41
9.4 Klinisk opfølgning af abnorm celleprøve	42
9.5 Manglende opfølgning	43
9.6 Anbefalinger vedrørende svar på celleprøven og opfølgning	44
10 Landsdækkende monitorering	45
10.1 Effektmål – monitorering af formålet med screeningen	45
10.2 Procesmål – monitorering af screeningsprocessen	47
10.3 Datagrundlag	50
10.4 Landsdækkende monitorering	50
10.5 Anbefalinger vedrørende landsdækkende monitorering	51
11 Økonomi	52
11.1 Udsendelse af andet rykkerbrev	52
11.2 Test for human papillomavirus (HPV)	52
11.3 Informationspjece	55
11.4 Landsdækkende monitorering	55
12 Perspektivering	56
12.1 Screeningshistorie og livmoderhalskræft hos kvinder over 60 år	56
12.2 Anvendelsesmuligheder for HPV-test	56
12.3 Anbefalinger vedrørende perspektivering	57
13 Arbejdsgruppens sammensætning	58
14 Arbejdsgruppens kommissorium	60
15 Referencer	61
16 Bilagsfortegnelse	71

Bilag 1. Skabeloner for invitationsbreve og rykkerbreve	72
Bilag 2. Amternes/H:S' praksis ultimo 2006	77
Bilag 3. Antal celleprøver fra livmoderhalsen fordelt på undersøgelsessted	82
Bilag 4. Amternes/H:S' kodepraksis	83
Bilag 5. Bethesda-klassifikation 2001	89
Bilag 6. SNOMED kodning	92
Bilag 7. Rutediagram for opfølgning af celleprøver fra livmoderhalsen	95
Bilag 8. Sensitivitet og specificitet	95
Bilag 8. Sensitivitet og specificitet	96
Bilag 9. Økonomiberegninger	99
17 Ordliste	108
18 Forkortelsesliste	113

Sammenfatning

Hovedkonklusioner

Kvaliteten af screening for livmoderhalskræft i Danmark sikres ved:

- Regional organisation, koordinering og kvalitetsudvikling
- Nedsættelse af en landsdækkende styregruppe, der skal medvirke til at sikre, at monitorering af screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft foregår efter ensartede principper
- Invitation af kvinder i aldersgruppen mellem 23 og 50 år til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år. Kvinder over 50 år inviteres hvert femte år. Ophør med screening ved 65 år kan ske, hvis de seneste 2 celleprøver inden for de sidste 10 år har været negative
- Samling af undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen på patologiafdelinger med en produktion på minimum 15.000 celleprøver årligt
- Indførelse af Bethesda-klassifikationen for celleprøver fra livmoderhalsen
- Indførelse af test for human papillomavirus (HPV) ved atypiske celler m.m.
- Monitorering af at den anbefalede opfølgning finder sted, og at der gives besked til rekvirenten, hvis det ikke sker

Sundhedsstyrelsens tidligere anbefalinger vedrørende screening for livmoderhalskræft i Danmark er udarbejdet i 1986. Området har udviklet sig markant de sidste 20 år, og der er derfor behov for, at anbefalingerne bliver opdateret. En arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen har gennemgået forløbet i screeningsprogrammerne fra planlægning af programmet og invitation af kvinden til præparering, undersøgelse, besvarelse og opfølgning på prøvesvar samt koordinering af regionernes programmer på landsplan. Da det ikke altid er muligt at skelne mellem prøver taget som led i screeningsprogrammerne og celleprøver taget uden for screeningsprogrammerne, gælder anbefalingerne alle celleprøver fra livmoderhalsen.

Da den faglige og tekniske udvikling inden for livmoderhalskræftscreening er hastig, er det vigtigt at anbefalingerne opdateres om senest 3 år.

I kommissoriet indgik ikke, at arbejdsgruppen skulle forholde sig til vaccination for human papillomavirus (HPV), da Sundhedsstyrelsen sideløbende har udarbejdet en MTV-rapport om dette. Det er vigtigt for arbejdsgruppen at pointere, at selvom der indføres HPV-vaccination, skal alle danske kvinder fortsat tilbydes screening for livmoderhalskræft.

Baggrund

Antallet af kvinder i Danmark, som årligt får diagnosticeret livmoderhalskræft, er faldet fra 964 tilfælde i 1966 til 409 tilfælde i 2003. Indførelsen af screening for livmoderhalskræft har bidraget væsentligt til det markante fald. Blandt de nordiske lande har Danmark dog stadig flest nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder. I 2001 var tallet således 11 for Danmark mod henholdsvis 10, 7 og 4 for Norge, Sverige og Finland.

Arbejdsgruppens anbefalinger

Organisering af screeningsprogrammerne

Amterne/H:S var indtil 1. januar 2007 ansvarlige for screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft. Sundhedsstyrelsens MTV-rapport fra 2005 om præparerings-teknikker viste, at programmerne blev håndteret forskelligt.

I forbindelse med kommunalreformen i Danmark er det nærliggende at nytænke organisation, koordination og kvalitetsudvikling af screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft i Danmark.

- De nuværende screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft bør af hensyn til koordinering og kvalitetsudvikling samles til 5 regionale programmer i forbindelse med kommunalreformen per 1. januar 2007
- Screeningsprogrammerne bør kvalitetssikres ved audit af alle patientforløb med histologisk påvist livmoderhalskræft
- Regionerne bør anvende et fælles landsdækkende administrativt IT-system, som indeholder et indkalde- og rykkersystem samt framelding via Patologidatabanken
- Kvinder i aldersgruppen fra 23 til 50 år bør inviteres til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år, mens kvinder over 50 år inviteres hvert femte år. Ophør med screening ved 65 år kan ske, hvis de seneste to celleprøver inden for de sidste 10 år har været negative
- Invitationen til screening for livmoderhalskræft bør bestå af et personligt brev, der udarbejdes efter en landsdækkende skabelon med mulighed for regionale justeringer
- Kvinderne sikres information om screening for livmoderhalskræft i form af en landsdækkende pjece, der som minimum udsendes sammen med første invitation. Informationspjece bør være tilgængelig i elektronisk udgave på internettet
- Ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes første rykkerbrev efter 2 måneder og om nødvendigt andet rykkerbrev efter yderligere 2 måneder

Prøvetagning

Prøvetageren, der oftest er kvindens egen læge, har en central rolle, når det gælder om at øge effektiviteten af screening for livmoderhalskræft i Danmark. Det er prø-

vetagerens ansvar, at celleprøver fra livmoderhalsen tages på de rette indikationer, at materialet er repræsentativt, at kvinden informeres om svaret, og at der sker opfølgning af en uegnet eller abnorm celleprøve.

- Celleprøver fra livmoderhalsen anvendes i forbindelse med:
 - Organiseret screening for livmoderhalskræft
 - Kontrol af lette celleforandringer eller uegnede celleprøver
 - Kontrol efter behandling af forstadier og kræft
- Celleprøver fra livmoderhalsen i forbindelse med organiseret screening for livmoderhalskræft tages primært af de alment praktiserende læger, mens celleprøver som led i kontrolforløb også tages af gynækologer
- Kvaliteten af prøvetagning sikres blandt andet ved tilbagemelding til prøvetager vedrørende prøvematerialets kvalitet og egnethed samt mulige tiltag for at forbedre kvaliteten
- Alle celleprøver fra livmoderhalsen tages med spatel fra ectocervix og cytobørste fra endocervix eller med en kombibørste

Præpareringsteknik

Sundhedsstyrelsens MTV-rapport fra 2005, der sammenlignede udstrygnings- og væskebaseret teknik til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen, fandt ingen forskel i den kliniske effektivitet. Den teknologiske udvikling går stærkt på dette område, og udviklingen bør følges nøje.

- Der kan anvendes udstrygnings- eller væskebaseret teknik til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen
- Regionerne bør følge udviklingen inden for præpareringsteknikker

Mikroskopi

Celleprøver fra livmoderhalsen undersøges ved mikroskopi. Kvaliteten af diagnostikken afhænger af undersøgerens kompetence og erfaring. For at sikre en ensartet diagnostisk kvalitet bør der være en vis volumen af celleprøver på de laboratorier, hvor undersøgelserne finder sted, ligesom personalet bør besidde de rette kompetencer. Det anbefales, at

- alle celleprøver fra livmoderhalsen (alle indikationer) undersøges på patologiafdelinger
- patologiafdelinger, som undersøger celleprøver fra livmoderhalsen, har en produktion på mindst 15.000 prøver per år
- patologiafdelingerne anvender manuel mikroskopi eventuelt i kombination med computerassisteret og guidet mikroskopi
- regionerne følger udviklingen inden for computerassisteret og guidet mikroskopi

- der etableres landsdækkende kompetencegivende efteruddannelsesprogrammer for cytobioanalytikere og patologer
- den diagnostiske kvalitet i patologiafdelingerne sikres ved regional registrering og monitorering af falsk negative og falsk positive svar

Diagnoseklassifikation

For at kunne sammenligne og kvalitetssikre screeningsprogrammerne på landsplan er det vigtigt, at alle anvender den samme klassifikation og de samme principper for SNOMED kodning både til diagnostik af celleprøver og diagnostik af opfølgende vævsprøver.

- Bethesda-klassifikation (anbefalet af WHO 2006) anvendes til diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen
- En celleprøve fra livmoderhalsen i screeningsprogrammet kaldes uegnet, hvis:
 - Prøve og rekvisition ikke er korrekt mærket
 - Der er mindre end 8.000-12.000 pladeepitelceller ved udstrykningsteknik og mindre end 5.000 pladeepitelceller ved væskebase-ret teknik
 - Mere end 75 pct. af pladeepitelcellerne er dækket af for eksempel blod og leucocytter eller sløret af udtørningsartefakter
- Celleprøver uden endocervikale celler bør ikke kaldes uegnede, medmindre de er taget som led i dysplasiudredning eller kontrol
- WHO's histologiklassifikation (WHO 2006) anvendes til diagnostik af vævsprøver fra livmoderhalsen

Test for human papillomavirus (HPV)

Livmoderhalskræft er en seksuelt overført sygdom forårsaget af onkogene HPV-typer. Der findes kommercielle HPV-test, som kan anvendes som supplement til den cytologiske undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen.

- Patologiafdelinger, som deltager i undersøgelsen af celleprøver fra livmoderhalsen, bør tage initiativ til, at der foretages HPV-test ved atypiske celler, lette celleforandringer og ved kontrol efter behandling af dysplasi. Indikationsområdet afhænger af den valgte HPV-test
- Der bør kun indføres standardiserede og klinisk validerede HPV-test, og indførelse af HPV-test bør monitoreres i den enkelte afdeling. Den landsdækkende styregruppe bør medvirke til at sikre, at resultaterne af monitoreringen opgøres
- HPV-test som primær screeningstest for livmoderhalskræft i Danmark bør afvente resultaterne af igangværende internationale undersøgelser

- Effekten af vaccination bør sammenholdes med screeningsprogrammet ved, at der oprettes et centralt register over alle HPV-vaccinerede personer, eventuelt som del af et nationalt vaccinationsregister

Svar på celleprøven og opfølgning

Det er vigtigt, at kvinden informeres om svaret på celleprøven på den mest hensigtsmæssige måde, og at der på landsplan er ensartede retningslinier for opfølgning. Hvis celleprøven giver anledning til opfølgning, skal prøvesvaret inkludere anbefaling for opfølgningen.

- Kvinderne skal have prøvesvaret fra den rekvirerende læge
- Den rekvirerende læge bør ved prøvetagningen aftale med den enkelte kvinde, hvordan prøvesvaret gives
- Uegnet celleprøve bør gentages tidligst 2 og senest 4 måneder senere. Ved to på hinanden følgende uegnede prøver anbefales henvisning til gynækolog
- Ved cytologidiagnoserne ASCUS eller LSIL afhænger opfølgning af resultatet af en eventuel supplerende HPV-test:
 - Ved positiv HPV-test henvises til gynækolog
 - Ved negativ HPV-test gentages celleprøven efter 12 måneder. Hvis celleprøven er normal, følges screeningsprogrammet med ny celleprøve 3 år efter sidste celleprøve
 - Hvis der ikke er udført HPV-test, gentages celleprøven efter 6 måneder og igen efter yderligere 12 måneder. Hvis begge er normale, følges screeningsprogrammet med ny celleprøve 3 år efter sidste celleprøve
- Ved diagnoserne ASCH, AGC, HSIL, AIS og alle typer af maligne celler henvises til gynækolog
- Svarafgivelsen fra patologiafdelingerne skal indeholde diagnose og re-kommendationer for opfølgning
- Patologiafdelingerne bør via den landsdækkende patologidatabank monitorere, at den anbefalede opfølgning finder sted, og hvis det ikke sker, give besked til rekvirenten

Landsdækkende monitorering

Der har ikke tidligere været landsdækkende monitorering af kvaliteten af screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft. Det er med andre ord aldrig blevet dokumenteret, hvilket af de eksisterende programmer der er det klinisk mest effektive.

- En landsdækkende styregruppe skal medvirke til at sikre, at der sker en monitorering af screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft

- En landsdækkende styregruppe skal medvirke til at sikre, at regionernes screeningsprogrammer foregår efter ensartede principper og udføres med høj kvalitet

Økonomi

Der er 4 anbefalinger, som vil få økonomiske konsekvenser i form af merudgifter: indførelse af HPV-test, udsendelse af informationspjece med første invitation, udsendelse af andet rykkerbrev og en landsdækkende monitorering.

Indførelse af HPV-test for indikationerne celleprøver med atypiske (uklare) forandringer, lette celleforandringer og ved kontrol efter behandling af dysplasi vil for den enkelte region blandt andet afhænge af, hvilket opfølgingsprogram der har været tidligere. Omkostningerne afhænger i mindre grad af, hvilken HPV-test der anvendes. Til hjælp for regionerne gives nogle enkeltomkostninger samt to eksempler på udregning af omkostninger ved indførelse af HPV-test.

Udgifter til informationspjece og andet rykkerbrev er beskedne. Omkostningerne til den landsdækkende styregruppe afhænger af monitoreringsprogrammet.

Perspektivering

Arbejdet med at opdatere anbefalingerne for screening for livmoderhalskræft i Danmark har rejst spørgsmål vedrørende målgruppens alder samt anvendelsesområder for HPV-test. Selvom der foreligger international litteratur om begge emner, bør de også undersøges i Danmark. Dette skyldes blandt andet, at befolkningerne har forskellig risikoadfærd i forskellige lande og dermed forskellig sygdomsforekomst i forskellige aldersgrupper. Fordelingen af HPV-typer er ligeledes forskellig i forskellige geografiske områder. Endvidere er der genetiske forskelle mellem befolkninger, således at forskellige onkogene HPV-typer er hyppigere årsag til livmoderhalskræft i nogle befolkninger end i andre.

- For at kunne vurdere, om der grundlag for en eventuel yderligere udvidelse af den screenede aldersgruppe, anbefales en landsdækkende epidemiologisk undersøgelse af forekomsten af livmoderhalskræft i forhold til forudgående screeningshistorie hos kvinder på 60 år og derover
- HPV-testens mulige anvendelsesområder bør følges af den landsdækkende styregruppe

1 Indledning

En screeningsundersøgelse skal være uden risiko og til minimal gene for den enkelte, og der skal kunne tilbydes effektiv behandling ud fra screeningsresultatet. Ved screening for livmoderhalskræft er disse krav opfyldt, idet der oftest opspores forstadier til livmoderhalskræft, som kan behandles og helbredes.

I Danmark tilbydes alle kvinder i alderen 23-59 år screening for livmoderhalskræft hvert tredje år. På trods heraf diagnosticeres der i Danmark ca. 400 kvinder med livmoderhalskræft årligt, og de senere år er mellem 148 og 193 kvinder hvert år døde af sygdommen. Blandt de nordiske lande har Danmark fortsat flest nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder. I 2001 var tallet således 11 for Danmark mod henholdsvis 10, 7 og 4 for Norge, Sverige og Finland.

Denne rapport har til formål at forbedre og ensarte organisering og koordinering af de kommende regionale screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft samt sikre en landsdækkende monitorering på området.

Organiseret screening for livmoderhalskræft er en proces, som foregår i flere trin. Rapporten er bygget op omkring forløbet i screeningsprogrammerne. Der er således følgende kapitler:

- Organisering af screeningsprogrammerne regionalt
- Prøvetagning
- Præpareringsteknikker
- Mikroskopi, herunder krav til patologiafdelinger og undersøgere
- Diagnoseklassifikation og SNOMED kodning
- Test for human papillomavirus
- Opfølgning af uegnet og abnorm celleprøve
- Landsdækkende monitorering

Dertil kommer kapitler om baggrund med beskrivelse af epidemiologi og naturhistorie samt perspektivering og økonomiberegninger for de anbefalinger i rapporten, der forventes at have særlige økonomiske konsekvenser.

Sidst i rapporten findes en ordliste med forklaringer af fagtermer samt en liste over forkortelser brugt i rapporten.

Da den faglige og tekniske udvikling inden for livmoderhalskræftscreening er hastig, er det vigtigt at anbefalingerne opdateres om senest 3 år.

I kommissoriet indgik ikke, at arbejdsgruppen skulle forholde sig til vaccination for HPV, idet Sundhedsstyrelsen sideløbende har udarbejdet en MTV-rapport om dette. Det er vigtigt for arbejdsgruppen at pointere, at selvom der indføres vaccination for human papillomavirus (HPV), skal alle kvinder i Danmark fortsat tilbydes screening for livmoderhalskræft.

2 Baggrund

2.1 Epidemiologi

I 2001 fik 413 danske kvinder livmoderhalskræft, og 148 kvinder døde af sygdommen (1,2). Sundhedsstyrelsens foreløbige opgørelse for antal nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft i 2003 er 409 (3). I Danmark har nye tilfælde af livmoderhalskræft været registreret siden 1943. Figur 2.1 viser, at antallet af nydiagnosticerede tilfælde (aldersstandardiseret incidensrate, World Standard Population) steg frem til 1963-1967, hvorefter antallet faldt (6-9). I 1999-2001 var forekomsten 11 per 100.000 kvinder (4-9).

Når det gælder dødsfald af livmoderhalskræft, er der ikke nøjagtige tal fra før midten af 1950'erne. Dette skyldes, at der i disse registreringer indtil 1951 foruden livmoderhalskræft også var tilfælde, hvor det ikke nærmere var specificeret, hvor i livmoderen kræften var opstået. Tallene for antal dødsfald fra før 1951 og de nærmeste år derefter, indtil de nye koder blev anvendt korrekt, er således lidt for høje.

Formålet med screeningen for livmoderhalskræft er at nedsætte forekomsten og dødeligheden ved at opdage og behandle forstadier til sygdommen. I Danmark har der været screening i varierende omfang siden begyndelsen af 1960'erne. Nogle amter har haft organiserede programmer, mens andre amter alene har haft såkaldt opportunistisk screening. Først fra 2006 inviteredes på landsplan alle kvinder i aldersklassen 23-59 til en screeningsundersøgelse hvert tredje år.

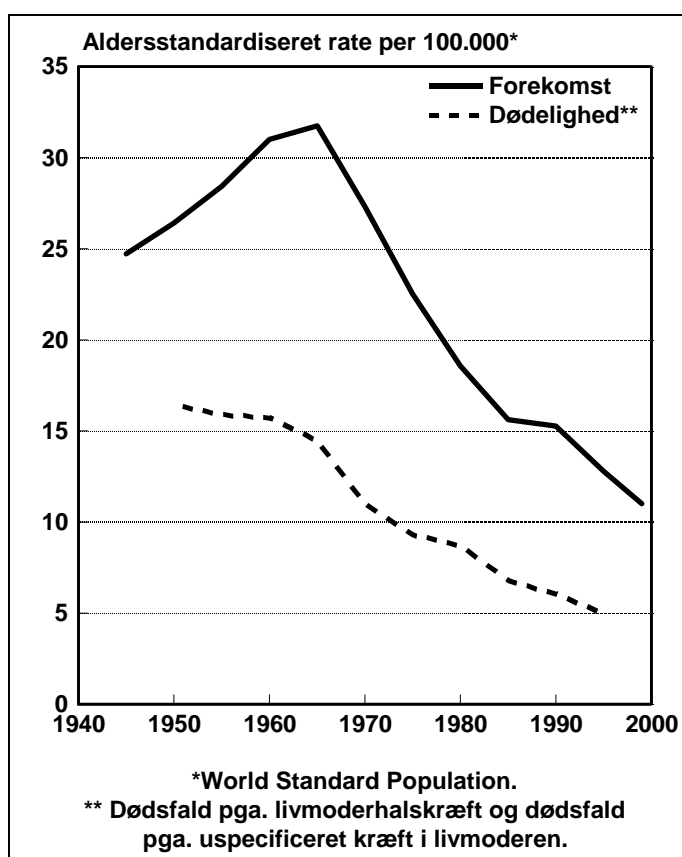
Danmark havde frem til begyndelsen af 1970'erne en forekomst af livmoderhalskræft (aldersstandardiseret incidensrate, World Standard Population) på over 25 per 100.000 kvinder. En tilsvarende høj rate findes i dag kun i Columbia (Cali), Ecuador (Quito), Indien (Madras) og Thailand (Chiang Mai) (10). Danmark har altså før screeningen ligget på niveau med hårdt ramte områder. Da der i Danmark har været screening i varierende omfang i over fyrré år, er det vanskeligt at beregne, hvor stor forekomsten af sygdommen ville have været i dag, hvis vi ikke havde haft screening. De 413 nye tilfælde i 2001 kan dog sammenlignes med, at der var 964 tilfælde i 1966, da forekomsten af sygdommen toppede. Endvidere kan de 413 nye tilfælde sammenlignes med, at ca. 4.600 kvinder årligt behandles for forstadier til livmoderhalskræft, men her skal det understreges, at kun nogle af disse forstadier ubehandlet ville være blevet til kræft (11). Det antages derfor, at screeningen har medført en nedgang både i forekomsten og dødeligheden af livmoderhalskræft. Dette støttes af tre andre observationer.

For det første har sygdommens aldersmønster ændret sig. I 1943-1947 toppede sygdomsforekomsten ved 40 til 55-års alderen (figur 2.2), (4-9). Det samme aldersmønster ses i udviklingslande uden screening. Screeningsprogrammerne rettede sig i første række mod 30 til 50-årige kvinder. Selvom formålet med screeningen er at opdage forstadier til livmoderhalskræft, vil der i starten af et screeningsprogram også blive opdaget tilfælde af egentlig livmoderhalskræft, der endnu ikke har givet symptomer. Stigningen i sygdomsforekomsten fra 1943-1947 til 1963-1967 er nok et resultat heraf, selvom andre faktorer ikke kan udelukkes. Men når screeningen har været etableret i nogle år, skal man forvente en nedgang i sygdomsforekomsten, og det er netop det, der ses i 1993-1997, hvor toppen blev skåret af kurven.

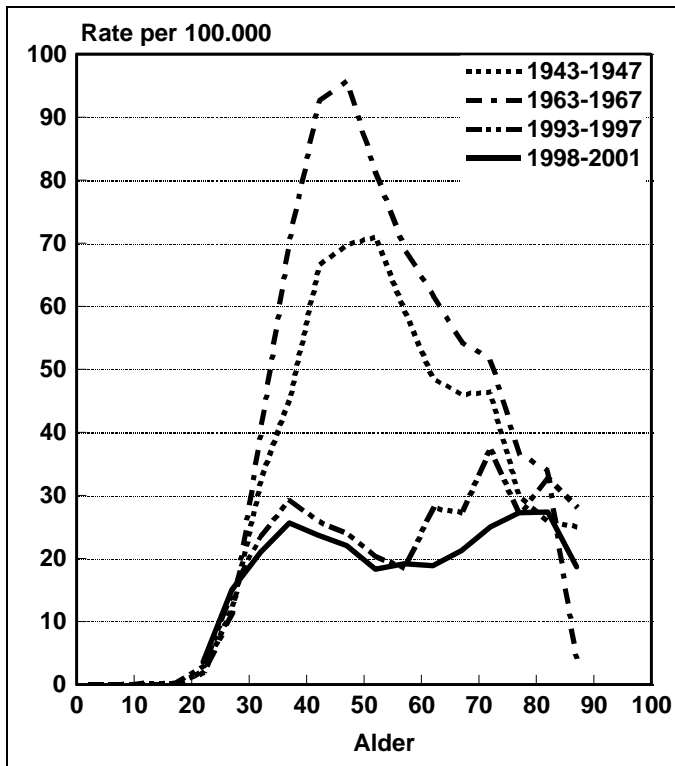
For det andet har udviklingen i forekomsten fulgt et forskelligt mønster i de nordiske lande (12). I slutningen af 1960'erne havde både Finland og Sverige landsdækkende screeningsprogrammer, og flere amter i Danmark havde det samme. Derimod var der kun organiseret screening i et enkelt norsk amt. Som det ses i figur 2.3, faldt forekomsten af livmoderhalskræft fra slutningen af 1960'erne i både Finland, Sverige og Danmark (4-9, 13-15). Derimod steg forekomsten i Norge, og den begyndte først at falde 10 år senere. Norge havde på det tidspunkt fået en omfattende opportunistisk screening, mens et egentligt norsk screeningsprogram først startede i 1995. Sammenligningen mellem de nordiske lande peger altså på, at faldet i forekomsten af livmoderhalskræft afhænger af, hvornår screeningen er påbegyndt.

For det tredje har de danske amter/H:S fulgt en meget forskellig screeningspolitik. Nogle amter startede tidligt organiseret screening med personlig invitation hvert tredje eller femte år til kvinder i målgruppen typisk fra 30 til 50 år. Andre amter baserede sig i mange år alene på opportunistisk screening. Dækningsgraden kom til at variere betydeligt mellem amterne fra ca. 90 pct. for 30-50-årige kvinder i amter med organiseret screening til ca. 65-70 pct. i amter med opportunistisk screening. Først i 1996 havde alle amter/H:S organiseret screening. I perioden 1973-2002 faldt sygdomsforekomsten hurtigere i amter/H:S med organiseret screening end i amter/H:S med opportunistisk screening. Et stop på 11 år i det organiserede screeningsprogram i Storstrøms Amt blev fulgt af en midlertidig stigning i forekomsten af livmoderhalskræft (16).

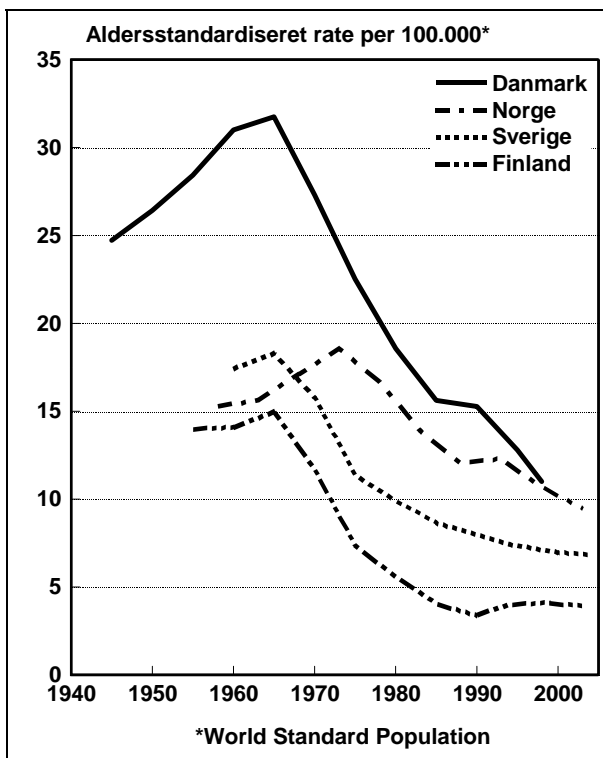
Figur 2.1 Forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft. Danmark 1943-2001



Figur 2.2 Forekomst af livmoderhalskræft. Danmark 1943-2001



Figur 2.3 Forekomst af livmoderhalskræft i de nordiske lande 1943-2005



2.2 Livmoderhalskræft og forstadier

Livmoderhalsen udgør den nederste del af livmoderen. Dens overflade er beklædt med en slimhinde, der består af flerlaget pladeepitel. Livmoderhalskanalen er beklædt med en slimhinde, der består af enlaget cylinderepitel. Forstadier til livmoderhalskræft starter oftest i overgangszonen mellem de to typer epitel.

Livmoderhalskræft skyldes en infektion med human papillomavirus (HPV). Sygdommen starter med dysplasi, der er forstadiet til kræft. Dysplasi inddeles i sværhedsgrader. De lette dysplasi-grader udvikler sig sjældent til kræft, mens 25-50 pct. af de sværeste dysplasi-grader udvikler sig til kræft i løbet af en årrække (17). Alle grader af dysplasi kan gå et eller flere stadier tilbage. Sandsynligheden er dog størst for de lettere grader (18).

Den hyppigste kræftform er planocellulært karcinom, der udgør i dag 75-80 pct. af tilfældene, ca. 15-20 pct. af kvinderne har adenokarcinom. Cirka 5 pct. udvikler andre, sjældne kræftformer (19).

Livmoderhalskræft inddeles på diagnosetidspunktet i fire stadier (20). 5-års overlevelsen for hele gruppen er cirka 65 pct. Tallet dækker imidlertid over meget store variationer blandt patienter med sygdommen i forskellige stadier. For de lave stadier er 5-års overlevelsen mellem 85 og 96 pct., mens den for det højeste stadium (stadium IV) er omkring 10 pct.

2.3 Naturhistorien i udvikling af livmoderhalskræft

En HPV-infektion er en seksuelt overført sygdom. Der findes over 100 forskellige typer af HPV. Nogle typer er onkogene og kan medføre livmoderhalskræft og forstadier til sygdommen. Livstidsrisikoen for at blive smittet med HPV er 60-80 pct., hvorimod livstidsrisikoen for livmoderhalskræft kun ligger på omkring 1 pct. (21). Forskellen skyldes, at de fleste HPV-infektioner helbredes spontant og kun bliver persisterende hos en lille gruppe kvinder (22). Det er disse kvinder, der har en øget risiko for at udvikle livmoderhalskræft (23).

HPV-infektionens udvikling til livmoderhalskræft har flere stadier:

- Infektion med onkogen HPV
- Udvikling til persisterende infektion
- Udvikling til dysplasi
- Udvikling til livmoderhalskræft

Infektion med onkogen HPV er hyppigst hos kvinder under 30 år, hvor prævalensen er ca. 30 pct., mens den falder til ca. 10 pct. for de 30 til 50-årige og til ca. 5 pct. for kvinder over 50 år (21). HPV trænger ind gennem defekter i livmoderhalsens overfladeepitel, hvor den inficerer de nederste celler i epitelet og opformerer sig, mens cellen modner op gennem epitelet. De celler, som afstødes fra overfladen, er derfor fyldt med virus (24). Kvinderne har ingen symptomer, og langt de fleste infektioner er forbigående og forsvinder i løbet af ca. 8-18 måneder (25,26).

Udvikling til persisterende infektion sker, hvis virus integreres i cellernes kerner, hvorved den normale cellecyklus forstyrres. Selvom infektionen er blevet persisterende, kan den i nogle tilfælde forsvinde af sig selv. Udvikling til dysplasi sker, hvis den persisterende infektion ikke forsvinder. Dysplasi er imidlertid også en re-

versibel tilstand, hyppigst ved lette celleforandringer og mindre hyppigt ved svære celleforandringer. Udvikling til livmoderhalskræft tager som regel flere år og sker kun hos et fåtal af kvinder. Ud over HPV-infektionen øges risikoen yderligere ved cigaretrykning, immundefekter og tidlig seksuel debut.

3 Organisering af screeningsprogrammerne

Hidtil har de enkelte amter/H:S været ansvarlige for at etablere egne lokale screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft. De fleste amter/H:S har uddelegeret den daglige drift og administration til en patologiafdeling, og screeningsprogrammerne er organiseret meget forskelligt (1).

3.1 Regional organisering og koordinering

Kommunalreformen har medført, at landets 14 amter og H:S per 1. januar 2007 blev samlet i fem regioner. Som led i kvalitetssikringen af screeningsprogrammerne for livmoderhalskræft er det nærliggende at nytænke organiseringen og koordineringen regionalt og på landsplan. Implementering og opfølgning bør sikres regionalt, for eksempel ved at der nedsættes regionale styregrupper, som rapporterer til en landsdækkende styregruppe, se kapitel om monitorering.

Det bør sikres, at der til enhver tid anvendes den mest effektive teknologi, at antallet af celleprøver taget uden for programmerne minimeres, og at overdiagnostisering samt overbehandling undgås ved at kvalitetssikre diagnostik og opfølgning. Information til prøvetagerne om indikationer for prøvetagning er en vigtig faktor for at nedsætte antallet af celleprøver taget uden for programmerne.

3.2 Kvalitetssikring

En celleprøve i forbindelse med screening for livmoderhalskræft er ikke en diagnostisk prøve, og der vil altid forekomme både falsk negative og falsk positive svar. For at nedbringe antallet af disse prøver bør de regionale screeningsprogrammer kvalitetssikres gennem registrering af både falsk negative og falsk positive svar, se kapitlet om mikroskopi.

De falsk negative patientforløb søges belyst ved audit af hele patientforløbet, hvor der findes histologisk påvist livmoderhalskræft og diskrepans i forhold til tidligere celle- og/eller vævsprøver. Denne audit bør foregå i den enkelte patologiafdelings regi og omfatte genbedømmelse af hele forløbet for patienten, herunder genbedømmelse af tidligere celle- og vævsprøver, som er diagnosticeret som normale 5 år forud for kræftdiagnosen. Herved følges de europæiske retningslinier (2). Genbedømmelsen registreres af patologiafdelingen på det hospital, hvor kræftpatienten bliver behandlet, men genbedømmes på den afdeling/praksis, hvor den normale prøve er blevet diagnosticeret. Resultatet af audit af patientforløbene bør registreres regionalt og indberettes til den landsdækkende styregruppe. Da der er oplysningspligt over for patienten, skal en diagnoseændring for celleprøver fra normal til HSIL, AIS eller maligne tumorceller samt en diagnoseændring for vævsprøver fra normal til moderat dysplasi eller værre forandringer videregives til patienten via den aktuelle rekvirent.

Alle patologidiagnoser, herunder screeningsundersøgelser, bliver løbende indberettet til den landsdækkende Patologidatabank. I Patologidatabankens regi er der medio 2007 etableret et nationalt modul til udsendelse af invitations- og rykkerbreve (3). Gennem dataregistrering i patologidatabanken er der skabt mulighed for at kvalitetssikre screeningsprogrammet regionalt og på landsplan. Det landsdækkende modul sikrer, at kvinder i målgruppen, som har fået taget en celleprøve fra livmo-

derhalsen inden for de sidste 3 år eller er permanent frameldt screeningsprogrammet, ikke bliver indkaldt til screening. Kvinderne har mulighed for elektronisk fra- og tilmelding til programmet, og der oplyses om denne mulighed i invitationsbrevet. En landsdækkende diagnoseregistrering i Patologidatabanken skal desuden sikre, at abnorme prøvesvar følges op, for eksempel ved at der udskrives lister til de rekvirerende læger, hvis et abnormt prøvesvar ikke bliver fulgt op inden for det tilrådede tidsrum. Patologiafdelingerne har ansvar for at udskrive opfølgningslister til rekvirenterne, mens de regionale styregrupper har ansvar for at udarbejde overordnede retningslinier for dette arbejde.

3.3 Aldersinterval og screeningsinterval

Livmoderhalskræft forekommer i næsten alle aldersgrupper fra 15 år til mere end 85 år. Den ideelle målgruppe for screening afhænger af den aldersspecifikke forekomst og dødelighed i det enkelte land. I Danmark er forekomsten højere end i de øvrige nordiske lande og mange europæiske lande (tabel 3.1).

I det nuværende program i Danmark bliver kvinder i aldersintervallet 23 til og med 59 år indbudt til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år.

Nedre aldersgrænse

Sygdommen er sjælden før 20-års alderen. Der er derfor ikke grund til at invitere kvinder under 20 år. International Agency for Research on Cancer (IARC) anbefaler, at kvinder bliver tilbudt screening for livmoderhalskræft, når de fylder 25 år. I Finland og Holland begynder man ved 30 år (4). I England har man tidligere screenet fra 20 år, men som konsekvens af en undersøgelse af gevinsten af screening af forskellige aldersgrupper, begynder man i England i dag ved 25 år (5). Der er dog fortsat ikke enighed om, hvorvidt man bør screene fra 20 år eller 25 år (6,7,8).

Der er betydelig forskel på forekomsten af livmoderhalskræft i forskellige lande. I Danmark er der ifølge Cancerregistret 30-35 tilfælde af livmoderhalskræft om året inden 30-års alderen og 2-8 tilfælde inden 25-års alderen. Forekomsten i de yngre aldersgrupper 20-24 år og 25-29 år er i Danmark væsentligt højere end i de øvrige nordiske lande, England og Holland (tabel 3.1), (9,10), hvorfor den nedre aldersgrænse i Danmark på 23 år bør opretholdes.

Tabel 3.1 Aldersspecifik forekomst af livmoderhalskræft per 100.000 kvinder i udvalgte lande

	1993-1997 (CI5C*)		1997-2001 (NC**)	
	20-24 år	25-29 år	20-24 år	25-29 år
Danmark	3,06	14,55	3,32	14,51
Norge	2,46	12,03	1,86	10,46
England	2,38	9,40	-	-
Sverige	1,91	6,33	1,69	6,78
Holland	0,84	4,58	-	-
Finland	0,40	2,95	1,01	3,70

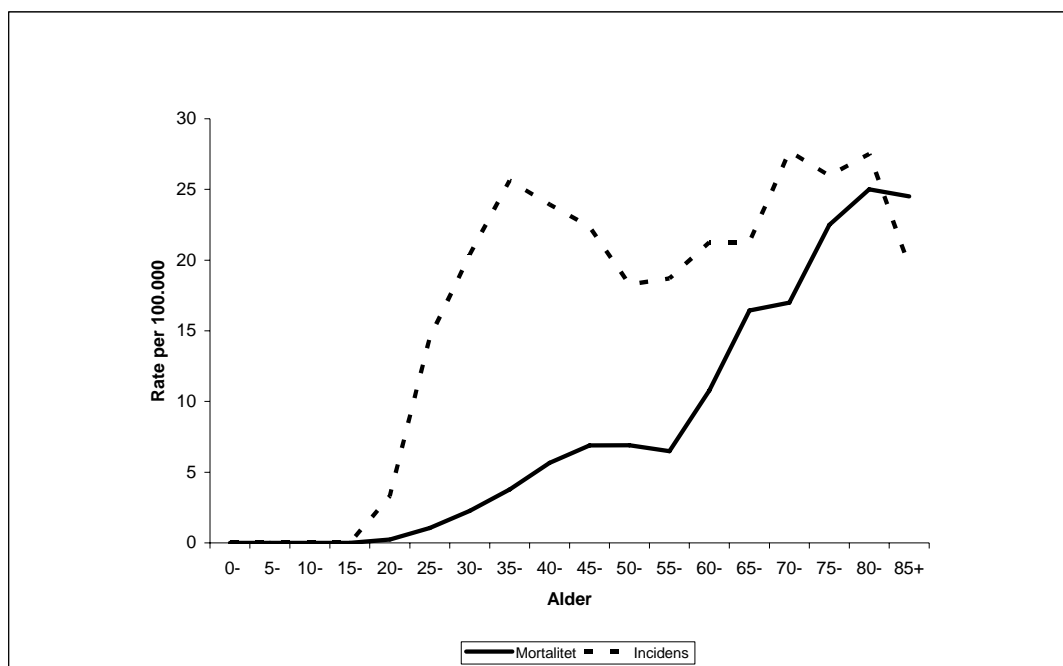
	1993-1997 (CI5C*)			1997-2001 (NC**)		
	60-64 år	65-69 år	70+ år	60-64 år	65-69 år	70+ år
Danmark	28,11	27,94	32,75	21,26	21,28	26,22
Norge	25,25	26,40	23,92	22,74	17,19	20,31
England	14,72	15,12	19,01	-	-	-
Sverige	11,88	20,04	18,64	12,33	15,42	16,88
Holland	11,64	13,37	16,84	-	-	-
Finland	8,92	12,88	14,31	8,37	7,56	12,92

Da det ikke er muligt at skaffe nyere sammenlignelige tal, angives i tabel 3.1 tal fra både Cancer in Five Continents (*) og Nordcan (**)

Øvre aldersgrænse

Livmoderhalskræft har især i de ældste aldersgrupper en høj dødelighed jævnfør fig. 3.1 (10). IARC anbefaler screening til 65 år, samt at screening kan stoppe ved 65 år hos kvinder, der har haft to på hinanden følgende negative celleprøver inden for de sidste 10 år (4). I Danmark er der relativt mange ældre kvinder med livmoderhalskræft, og forekomsten er højere end i de øvrige nordiske lande. Arbejdsgruppen har derfor valgt at følge IARC's anbefalinger. Desuden anbefales en undersøgelse af eventuel yderligere udvidelse af den øvre grænse for aldersintervallet til for eksempel 70 år, som er praksis i Norge, se kapitlet om perspektivering.

Figur 3.1 Aldersspecifik forekomst og dødelighed for livmoderhalskræft i Danmark, gennemsnit for perioden 1997-2001



Screeningsinterval

Indtil nu har de fleste amter/H:S tilbudt screening hvert tredje år. Enkelte steder har screeningsintervallet været hvert femte år i aldersgruppen 45-59 år. Som det ses af tabel 3.2, stiger risikoen for at udvikle livmoderhalskræft med tiden fra sidste negative celleprøve (4). Risikoen for at udvikle livmoderhalskræft er da også noget mindre ved 3-års screeningsintervaller end ved 5-års intervaller. Internationalt anbefales screening hvert tredje år (4).

Tabel 3.2 Reduktionen i risiko for at udvikle planocellulært karcinom i livmoderhalsen i procent, ved forskellige screeningsintervaller

Interval mellem screening (år)	Procent-reduktion i forekomst
1	93,5
2	92,5
3	90,8
5	83,6
10	64,1

Stigningen i risiko varierer imidlertid for forskellige aldersgrupper. Hos de yngste kvinder stiger risikoen hastigt, mens den hos de ældste stiger langsommere (5). Derfor anser mange 5-års screeningsintervaller efter 50 år for tilstrækkeligt. Selvom man kan frygte, at forskellige screeningsintervaller kan være vanskelige at administrere og forstå for kvinderne og de praktiserende læger, har arbejdsgruppen valgt at følge IARC's anbefaling om screening hvert tredje år indtil 50 år og derefter hvert femte år (4).

Diskussion

Arbejdsgruppen anbefaler, at kvinder i aldersgruppen fra 23 til 50 år skal inviteres til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år, mens kvinder fra 50 til 65 år in-

viteres hvert femte år. De foreslåede ændringer i alders- og screeningsinterval påvirker ikke det samlede antal af celleprøver, som den enkelte kvinde tilbydes. Den enkelte kvinde vil også fremover modtage tilbud om i alt 13 celleprøver, blot spredes de sidste tre prøver over 15 år mod tidligere 9 år. Omkostningerne til celleprøver påvirkes således ikke.

For den enkelte kvinde kan de nye anbefalinger give forskydninger i begge retninger. Nogle forstadier til kræft eller kræfttilfælde vil blive opdaget tidligere på grund af udvidelsen af aldersintervallet til 65 år, mens celleforandringer hos nogle kvinder i aldersgruppen 50-59 år vil blive opdaget senere på grund af det forlængede screeningsinterval.

Det må formodes, at der samlet set vil være flere positive celleprøver, når målgruppen udvides fra 59 til 65 år. Flere vil derfor blive tilbudt efterfølgende udredning og behandling. Modsat vil der i denne aldersgruppe være forstadier til kræft eller kræfttilfælde, der opdages tidligere. Det betyder, at behandlingen vil være mindre omfattende og dermed mindre omkostningskrævende. Det foreslåede ændrede alders- og screeningsinterval vurderes derfor som værende stort set omkostningsneutralt.

3.4 Invitationsbreve og informationspjece

Det er veldokumenteret, at skriftlige invitationer er vigtige for deltagelsen i screeningsprogrammer, mens tilsendte informationspjecer har nogen, men dog mere begrænset effekt (5,11,12). Når kvinderne fremover inviteres til at deltage i screeningsprogrammet, bør de modtage et personligt stilet brev og en informationspjece sammen med første invitation. På denne måde imødekommes behovet for korte og overskuelige invitationsbreve, samtidig med at kvinderne har adgang til udførlig information. Regionerne bør benytte samme brevskebelon og pjece for at styrke genkendeligheden.

Invitationsbreve

Invitationsbrevene må hverken være for informationstunge eller for gentagende. Synergien mellem brev og pjece bør udnyttes, så brevene i korte vendinger beskriver de væsentligste forhold ved screeningstilbuddet og skaber relevans, så flest mulige kvinder læser den pjece, som de får sammen med første invitationsbrev eller de kan læse pjecen på internettet.

Invitationen bør rumme en kort beskrivelse af, hvad formålet med screeningstilbuddet er, screeningsprogrammets begrænsninger, hvorfor det er relevant for den enkelte kvinde, og hvad hun skal gøre, hvis hun vil undersøges. Førstegangsinviterede bør gøres opmærksomme på, hvad de kan læse i pjecen. Det anbefales, at der sendes to forskellige invitationsbreve: Et brev, der er særligt målrettet førstegangsinviterede, og et brev, der er målrettet flergangsinviterede (bilag 1.1 og 1.2).

Invitations- og rykkerbreve sendes til alle kvinder i screeningsaldersintervallet og bør kunne læses af mange forskellige kvinder. Det drejer sig både om unge, midaldrende og ældre kvinder med vidt forskellig uddannelsesmæssig og kulturel baggrund. Sproget skal derfor være enkelt og klart. Det samme gælder for pjecen, fordi den også vil blive tilgængelig på internettet og her får en større målgruppe end de førstegangsinviterede. De praktiserende læger bør påtage sig opgaven med at informere kvinder, som ikke læser dansk, om screening for livmoderhalskræft.

Komiteen for Sundhedsoplysning har i 2007 udarbejdet en informationspjece om screening for livmoderhalskræft, som kan købes af regionerne. Pjecen er udarbejdet, så den kan læses på tre forskellige niveauer. Man vil få nogle centrale, vigtige oplysninger ved kun at læse overskrifter og billedtekster. Læses pjecen i uddrag, vil man få lidt mere viden, og vil man i dybden, kan man læse hele pjecen samt få oplysninger om, hvor man kan søge mere viden.

Det er vigtigt, at pjecen tager udgangspunkt i unge kvinder, fordi undersøgelsen er ny for dem. Der er derfor særligt behov for, at netop de læser den, mens der er mindre sandsynlighed for, at kvinder, der har deltaget i undersøgelsen flere gange, vil læse pjecen. Derfor sendes pjecen som minimum ud til førstegangsinviterede. Pjecen bør være tilgængelig på internettet.

3.5 Rykkerbreve

Hvis kvinden ikke reagerede på et invitationsbrev, modtog hun tidligere et eller to rykkerbreve, afhængig af hvilket amt/H:S hun boede i. Mellem 6 og 14 pct. af kvinderne tog først imod tilbudet, når de modtog rykker nummer to (11,13).

Der findes kun få undersøgelser af effekten af rykkerbreve, men generelt øger rykkerprocedurer deltagelsen (11,5). I Danmark ligger deltagerprocenten højere i de amter/H:S, der sender to rykkerbreve ud (13).

Rykkerbrevene bør holdes i et neutralt sprog, der gør kvinden opmærksom på, at man kan se, hun ikke har reageret på invitationsbrevet, og at hun fortsat har mulighed for at deltage i undersøgelsen.

Rykkerbrevene adskiller sig fra invitationsbrevene ved at henvende sig direkte til gruppen, der ikke reagerede på invitationsbrevet. Da kvinderne har undladt at reagere på den første invitation, giver det ikke mening at sende samme skrivelse en gang til. Rykkerbrevet er en oplagt mulighed for at komme ind på nogle af de barrierer, der kan være i spil. Derfor skal rykkerbrevet have en anden ordlyd end invitationsbrevet (bilag 1.3).

Når kvinder ikke deltager, kan det skyldes mange ting og er ikke nødvendigvis et udtryk for, at kvinderne har truffet et informeret valg. En af grundene til ikke-deltagelse er, at nogle kvinder ikke føler, at undersøgelsen er relevant for dem. Det skyldes eksempelvis manglende og/eller forkert viden om hvem, der får celleforandringer, og hvorfor det er nødvendigt med regelmæssig deltagelse, selv om man havde en normal prøve sidste gang (14,15).

Kvinder, der deltager, bør have truffet deres beslutning på baggrund af et informeret valg. Det samme skal selvfølgelig gælde for kvinder, som ikke deltager. Derfor skal den mangelfulde eller forkerte viden blandt kvinder, som ikke deltager afhjælpes. Flere undersøgelser med forskellige design finder, at øget viden er et vigtigt redskab til at øge deltagerprocenten (16).

For at undgå informationstunge rykkerbreve henvises der til, at kvinderne kan få yderligere information på internettet, ligesom der på bagsiden af invitations- og rykkerbrevene formidles spørgsmål og svar om screening for livmoderhalskræft, der er aktuelle for kvinderne (bilag 1.5).

3.6 Anbefalinger vedrørende organisering af screeningsprogrammerne

- De nuværende screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft bør af hensyn til koordinering og kvalitetsudvikling samles i fem regionale programmer i forbindelse med kommunalreformen per 1. januar 2007
- Screeningsprogrammerne bør kvalitetssikres ved audit af alle patientforløb med histologisk påvist livmoderhalskræft
- Regionerne bør anvende et fælles landsdækkende administrativt IT-system, som indeholder et indkalde- og rykkersystem samt framelding via Patologidatabanken
- Kvinder i aldersgruppen fra 23 til 50 år bør inviteres til screening for livmoderhalskræft hvert tredje år, mens kvinder over 50 år inviteres hvert femte år. Ophør med screening ved 65 år kan ske, hvis de seneste to celleprøver inden for de sidste 10 år har været negative
- Invitationen til screening for livmoderhalskræft bør bestå af et personligt brev, der udarbejdes efter en landsdækkende skabelon med mulighed for regionale justeringer
- Kvinderne sikres information om screening for livmoderhalskræft i form af en landsdækkende pjece, der som minimum udsendes sammen med første invitation. Informationspjece bør være tilgængelig i elektronisk udgave på internettet
- Ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes første rykkerbrev efter 2 måneder og om nødvendigt andet rykkerbrev efter yderligere 2 måneder

4 Prøvetagning

4.1 Indikation for celleprøver fra livmoderhalsen

Undersøgelser af celleprøver fra livmoderhalsen er forebyggende og sigter mod at påvise forstadier, inden de udvikler sig til kræft. Celleprøver fra livmoderhalsen tages i forbindelse med:

- Organiseret screening for livmoderhalskræft
- Kontrol af lette celleforandringer eller uegnede celleprøver
- Kontrol efter behandling af forstadier og kræft

En celleprøve fra livmoderhalsen kan ikke stå alene som diagnostisk prøve. Ved symptomer fra underlivet eller synlige forandringer på livmoderhalsen skal kvinden henvises til gynækolog. Opportunistisk screening, dvs. celleprøver uden indikation taget uden for screeningsintervallerne, frarådes også. Mange opportunistiske celleprøver øger ikke den kliniske effektivitet og fordyrer screeningsprogrammerne unødvendigt.

4.2 Prøvetager

I Danmark er det med den givne organisation mest hensigtsmæssigt, at det er den alment praktiserende læge, der tager celleprøven ved screening for livmoderhalskræft. Celleprøver fra livmoderhalsen som led i kontrolforløb tages også af gynækologer.

I nogle lande tages prøven også af andet sundhedspersonale – i Sverige af jordemødre eller gynækologer, i Finland af sygeplejersker og i England af både praktiserende læger og sygeplejersker (1,2).

At den praktiserende læge tager celleprøven som led i screeningsprogrammet har den fordel, at de fleste patienter jævnligt har kontakt til deres egen læge. De praktiserende lægers adfærd i relation til screeningsprogrammet kan være nøglen til at forbedre regionernes deltagerprocent.

En undersøgelse foretaget af Kræftens Bekæmpelse baseret på otte fokusgruppe-interview med i alt 48 kvinder fandt en række barrierer, der har betydning for, at den enkelte kvinde ikke deltager i screening for livmoderhalskræft. Undersøgelsen afdækkede syv overordnede barrierer: 1) mangelfuld og forkert viden, 2) manglende oplevelse af personlig relevans, 3) den gynækologiske undersøgelse, 4) frygten for en kræftdiagnose, 5) hvordan man har det med at gå til lægen, 6) praktiske omstændigheder og 7) kvindernes syn på screening. Undersøgelsen viste samtidig, at den praktiserende læge er en central person, som kan afhjælpe flere af disse barrierer. Det blev fremhævet, at lægen gerne må – eller ligefrem bør – spille en større rolle ved for eksempel at tage emnet op med kvinden (3,4).

4.3 Prøvetagningsteknik

Celleprøven fra livmoderhalsen bør tages fra både ekto- og endocervix (5,6). Til ekstocervix anvendes træ- eller plastspatel, mens der til endocervix anvendes cyto børste. Der kan også bruges en kombibørste. Begge metoder anvendes i Danmark (bilag 2.1). Valg af redskaber til prøvetagning afhænger af teknik til præparering. Hvis der skal undersøges for HPV, kan træspatel ikke anvendes.

Prøvetagningen fra livmoderhalsen sker i forbindelse med en gynækologisk undersøgelse af kvinden. Livmoderhalsen skal være synlig og aftørres forsigtigt for at fjerne eventuel slimprop og udflåd. For at undgå, at kvinden skal undersøges igen på grund af en uegnet prøve, anbefales det, at kvinder med åbenbare tegn på betændelse, eventuelt bekræftet ved en wet-smear undersøgelse, bliver behandlet inden prøvetagningen (7). Celleprøven kan tages i hele den menstruationsfrie periode. Der skal foreligge korrekt patient- og prøveidentifikation samt relevante kliniske oplysninger.

Prøvetageren bør have modtaget undervisning i prøvetagningsteknik. Patologiafdelingen bør løbende give tilbagemelding på kvaliteten af celleprøverne – specielt med henblik på uegnede prøver og prøver uden endocervikale celler. Det er prøvetagerens ansvar at indsamle cellemateriale fra transformations-zonen, hvilket fund af endocervikale celler bekræfter. Er der ingen endocervikale celler i prøven, bør det fremgå af besvarelsen, så prøvetageren informeres og kan forbedre prøvetagningsteknikken.

4.4 Anbefalinger vedrørende prøvetagning

- Celleprøver fra livmoderhalsen anvendes i forbindelse med:
 - Organiseret screening for livmoderhalskræft
 - Kontrol af lette celleforandringer eller uegnede celleprøver
 - Kontrol efter behandling af forstadier og kræft
- Celleprøver fra livmoderhalsen i forbindelse med organiseret screening for livmoderhalskræft tages primært af de alment praktiserende læger, mens celleprøver som led i kontrolforløb også tages af gynækologer
- Kvaliteten af prøvetagning sikres blandt andet ved tilbagemelding til prøvetager vedrørende prøvematerialets kvalitet og egnethed samt mulige tiltag for at forbedre kvaliteten
- Alle celleprøver fra livmoderhalsen tages med spatel fra ectocervix og cytobørste fra endocervix eller med en kombibørste

5 Præpareringsteknik

Der anvendes følgende to metoder til præparering af celleprøver fra livmoderhalsen:

- Udstrygningsteknik (UST)
- Væskebaseret teknik (VBT)

Begge metoder anvendes i Danmark (bilag 2.2). Efter præparering farves præparatglasset med materiale efter Papanicolaou-metoden. Farvningen skal foregå efter standardiseret program, inklusiv kontrol af farvning. Der monteres herefter dækglas/film. Dette gælder for både UST og VBT. Teknikkerne beskrives kort nedenfor. For nærmere beskrivelse henvises til Sundhedsstyrelsens MTV-rapport fra 2005 om sammenligning af de to teknikker (1).

5.1 Udstrygningsteknik

Ved UST anbefales det, at prøvetagningen udføres med spatel til ektocervix og cytobørste til endocervix. Materiale fra endocervix bør tages til sidst, fordi det udtørres hurtigt. Materialet fra spatelen stryges jævnt – og i et tyndt lag – hen over den ene halvdel af objektglasset. Cytobørsten udrulles i et tyndt lag med blød bevægelse for at undgå cellekvæstelse på den anden halvdel af glasset. Af hensyn til eventuel computerassisteret mikroskopi er det vigtigt, at prøven udstryges i et sammenhængende lag. Glasset med cellemateriale skal straks fikseres for at undgå udtørring. Prøven kan også tages med en kombibørste, hvor celler fra ektocervix og endocervix udtages i samme seance. Hvis der skal foretages HPV-test, rystes børste og plastikspatel efter udstrygningsproceduren i beholder med fikseringsvæske. Præparatglasset til mikroskopi og en eventuel beholder til HPV sendes med rekvisition til en patologiafdeling.

5.2 Væskebaseret teknik

Der findes aktuelt to forskellige VBT. Ved den ene overføres materialet fra cytobørste og spatel til beholder med fikseringsvæske ved at afskylle børste og spatel grundigt. Det gøres dels ved at aftørre børste og spatel let mod hinanden, dels ved at piske kraftigt rundt. Ved den anden teknik anvendes kombibørste, hvor børstehovedet skubbes/knækkes af i beholder med fikseringsvæske. Beholderen med væsken sendes i begge tilfælde med rekvisition til en patologiafdeling. I laboratoriet fremstilles et tyndt cellelag på objektglas. Selve præpareringen på patologiafdelingen med fremstilling af et præparatglas til mikroskopi afhænger af den valgte VBT. Restmaterialet i beholderen kan bruges til HPV-test. Der er i bilag 2.2 redegjort for de to forskellige VBT, som anvendes i Danmark.

5.3 Diskussion

Næsten alle publicerede artikler, der sammenligner UST med VBT, viser, at antallet af celleprøver med især lette celleforandringer (LSIL) stiger, når VBT anvendes i stedet for UST. Det siger dog intet om testens kliniske effektivitet, hvis der ikke kan påvises en stigning i sensitivitet og specificitet. Sundhedsstyrelsens MTV-rapport fra 2005 gennemgik den tilgængelige litteratur, og konklusionen var, at der ikke er forskel i klinisk effektivitet, hvad enten der anvendes UST eller VBT (1).

Efter udgivelsen blev rapportens konklusion understøttet i en oversigtsartikel i The Lancet i 2006 (2).

Indførelse af VBT øger altså ikke den kliniske effektivitet sammenlignet med UST. Desuden er UST ingen hindring for at indføre HPV-test. Der kan imidlertid være andre argumenter for at indføre VBT: Antallet af uegnede celleprøver falder i henhold til internationale publikationer fra ca. 1 til ½ pct., VBT er nemmere at håndtere for prøvetageren, VBT kan afhjælpe manglen på cytobioanalytikere, og arbejdsmiljøet for cytobioanalytikerne er bedre med VBT end med UST. Desuden vil udviklingen inden for computerassisteret og guidet mikroskopi formentlig blive koncentreret om VBT på grund af de tekniske vanskeligheder ved at anvende UST. Derudover kan der være et ønske i regionerne om at have samme præpareringsteknik. Prisudviklingen og den teknologiske udvikling inden for området går stærkt og bør nøje følges.

5.4 anbefalinger vedrørende præpareringsteknik

- Der kan anvendes udstrygnings- eller væskebaseret teknik til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen
- Regionerne bør følge udviklingen inden for præpareringsteknikker

6 Mikroskopi

Mikroskopiundersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen kan foregå manuelt eller computer-assisteret. For at sikre kvalitet og opfølgning af screeningsprogrammerne må der stilles krav til laboratorier, cytobioanalytikere og patologer.

6.1 Manuel mikroskopi

I Danmark foretages primær mikroskopi af celleprøver af en specialuddannet bioanalytiker – en cytobioanalytiker. Præparatet med celleprøven mikroskoperes ved objektivforstørrelse x 10, hvor en systematisk gennemgang foretages ved brug af krydsbordet på mikroskopet. Når hele præparatglasset er mikroskoperet, og der ikke er påvist abnorme forandringer, kan cytobioanalytikeren besvare prøven i henhold til gældende klassifikation. Ved abnorme fund afmærkes disse, og prøven besvares af en patolog. Hvor det er aftalt på den enkelte patologiafdeling, kan også celleprøver med forandringer besvares selvstændigt af en cytobioanalytiker.

6.2 Computerassisteret og guidet mikroskopi

Der findes to teknikker til computerassisteret mikroskopi og guidet mikroskopi. Begge teknikker anvendes i Danmark (bilag 2.3).

Ved fuldautomatisk mikroskopi bliver celleprøverne scannet maskinelt af en computer, og maksimalt 25 pct. besvares direkte som normale uden efterfølgende manuel mikroskopi. Ved semiautomatisk/guidet mikroskopi scannes celleprøverne maskinelt af en computer, og der markeres et vist antal synsfelter, som lagres elektronisk. Den manuelle mikroskopi af celleprøverne kan herefter enten foregå ved et mikroskop forbundet direkte til computerens database eller ved et satellit-reviewmikroskop placeret i et andet laboratorium. Cytobioanalytikeren føres automatisk igennem synsfelterne og kan herudfra stille diagnoser for de normale celleprøver. Alle celleprøver med mistanke om abnorme celler mikroskoperes fuldt ud.

I den tilgængelige litteratur fremgår det, at den diagnostiske kvalitet af computerassisteret mikroskopi, med eller uden guidet mikroskopi, er den samme eller bedre end manuel mikroskopi (1,2,3,4,5). Dette gælder for både VBT og UST celleprøver. Der kan dog være andre fordele ved at indføre computerassisteret og guidet mikroskopi. For eksempel kan manglen på cytobioanalytikere afhjælpes, eller der kan afhængigt af prøveløbet være en økonomisk fordel ved at indføre teknikken. Den økonomiske fordel afhænger også af, om der anvendes UST eller VBT, og hvilken VBT der anvendes (bilag 9). Prisudviklingen og den teknologiske udvikling på området går stærkt og bør nøje følges.

6.3 Krav til patologiafdelingerne

For at kunne opretholde et højt diagnostisk niveau må patologiafdelingerne have en tilstrækkelig stor og rutineret medarbejderstab, der kan varetage opgaven. I henhold til litteraturen bør patologiafdelingerne undersøge mindst 15.000 celleprøver per år for at kunne opretholde den diagnostiske kompetence og udvikling af erfaring (6,7,8,9,10). I Danmark bliver celleprøver fra livmoderhalsen undersøgt på patologiafdelinger og på private laboratorier (bilag 3). Næsten alle patologiafdelinger opfylder minimumskravet, mens ingen privatlaboratorier i Danmark opfylder kravet om 15.000 celleprøver.

Kravet om minimum 15.000 celleprøver er alene et kvalitetskrav. Hvis man anvender computerassisteret mikroskopi, skal antallet op på 50.-70.000 celleprøver for at få det økonomisk mest effektive screeningsprogram (bilag 9). Det totale antal celleprøver i Danmark var i 2006 ca. 450.000.

6.4 Krav til cytobioanalytikere

På patologifdelingerne foretager specialuddannede cytobioanalytikerne den primære mikroskopivurdering af celleprøven fra livmoderhalsen og har selvstændigt ansvar for at besvare normale og uegnede prøver og eventuelt prøver med celleforandringer. Dette stiller krav til cytobioanalytikernes kompetence i form af uddannelse og vedligeholdelse af viden.

Bioanalytikerstuderende får i løbet af deres uddannelse kendskab til basale teoretiske og praktiske færdigheder i klinisk cytologi. I de fleste vestlige lande får bioanalytikerne 1-2 års formel uddannelse til cytobioanalytiker (6). I modsætning til for eksempel England, Norge og Sverige har Danmark ikke siden 1996 haft en formel eksamineret uddannelse i klinisk cytologi.

I DSPAC's retningslinjer er der med udgangspunkt i ECTP-CCS/EFCS-QUATE beskrevet uddannelses- og kvalifikationskrav til cytobioanalytikere, der varetager mikroskopi og diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen (9,11). Den formelle uddannelse er dog aldrig blevet etableret. Amterne/H:S havde alle egne programmer for uddannelse af cytobioanalytikere (12). For at sikre kvaliteten af bioanalytikernes diagnostiske arbejde bør det tilstræbes, at cytobioanalytikerne får en formel, struktureret og kompetencegivende uddannelse i at vurdere celleprøver fra livmoderhalsen.

For at vedligeholde kompetencen har det gennem tiderne været diskuteret, hvor mange celleprøver fra livmoderhalsen en cytobioanalytiker skal se om året. Der kan næppe sættes et præcist tal for dette, da det er individuelt for den enkelte bioanalytiker samt afhænger af, om der anvendes computerassisteret mikroskopi. For at opretholde rutinen bør mikroskopi af celleprøver fra livmoderhalsen udgøre en væsentlig del af arbejdsfunktionen for en cytobioanalytiker. Dog bør en cytobioanalytiker ikke mikroskopere mere end to timer ad gangen uden pauser og højst seks timer om dagen (10).

6.5 Krav til patologer

I speciallægeuddannelsens målbeskrivelse, som er en beskrivelse af minimums kompetenceniveau for en nyuddannet læge, indgår diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen. Der findes derimod ikke en formelt beskrevet uddannelse inden for området efter opnået speciallægeautorisation. For at sikre kvaliteten af patologernes diagnostiske arbejde vedrørende diagnostik af celleprøver bør der arbejdes på at beskrive kompetencekrav til og indhold i efteruddannelse inden for cytologi fra livmoderhalsen efter speciallægeautorisation. Kompetencen kan for eksempel opnås ved at deltage i nationale og internationale cytologikurser og kongresser.

6.6 Sikring af diagnostisk kvalitet

Når der stilles en kræftdiagnose, anbefales det at foretage audit af hele patientforløbet, se kapitlet om organisering af screeningsprogrammerne. Desuden anbefales det at foretage genbedømmelse i følgende situationer:

Ved cytologisk fund af HSIL, AIS eller maligne celler og histologisk fund moderat/svær dysplasi, CIS, AIS eller karcinom anbefales det at genbedømme tidligere negative celleprøver, som er taget inden for de sidste 5 år. Hvis genbedømmelsen viser HSIL, AIS eller maligne celler så betragtes den genbedømte prøve som falsk negativ.

Ved primært cytologisk fund af HSIL, AIS eller maligne celler, og når den efterfølgende histologiske eller cytologiske prøve er negativ, anbefales det at genbedømme den primære cytologiske prøve. Hvis genbedømmelsen ændrer den primære diagnose fra HSIL, AIS eller maligne celler til negativ, betragtes den primære prøve som falsk positiv.

Genbedømmelserne af prøverne skal ideelt foretages blindet og som konsensusrescreening, idet den tidligere besvarede prøve undersøges af mindst to personer, hvoraf den ene skal være patolog. Det anbefales, at rescreeningen dels foretages af de(n) person(er), der foretog den primære bedømmelse, og dels af en patolog, der ikke har deltaget i den primære bedømmelse.

Resultatet af genbedømmelserne bør registreres af de enkelte patologiafdelinger i patologidatabanken. Da der er oplysningspligt over for patienten, skal en diagnoseændring for celleprøver fra normal til HSIL, AIS eller maligne tumorceller videregives til patienten via den aktuelle rekvirent.

Andre metoder til kvalitetssikring er hurtig manuel genbedømmelse af alle negative celleprøver eller automatisk computerstyret mikroskopi før manuel bedømmelse.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at biologisk materiale opbevares i minimum 5 år. I henhold til de europæiske retningslinier anbefales det, at celleprøver fra livmoderhalsen opbevares i 10 år (10).

6.7 Anbefalinger vedrørende mikroskopi

Det anbefales, at

- alle celleprøver fra livmoderhalsen (alle indikationer) undersøges på patologiafdelinger
- patologiafdelinger, som undersøger celleprøver fra livmoderhalsen, har en produktion på mindst 15.000 prøver per år
- patologiafdelingerne anvender manuel mikroskopi eventuelt i kombination med computerassisteret og guidet mikroskopi
- regionerne følger udviklingen inden for computerassisteret og guidet mikroskopi
- der etableres landsdækkende kompetencegivende efteruddannelsesprogrammer for cytobioanalytikere og patologer
- den diagnostiske kvalitet i patologiafdelingerne sikres ved regional registrering og monitorering af falsk negative og falsk positive svar

7 Diagnoseklassifikation og -kodning

7.1 Klassifikationssystemer

En forudsætning for at kunne kvalitetssikre screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft er, at alle landets patologiafdelinger anvender samme klassifikation og kodepraksis for både celle- og vævsprøver fra livmoderhalsen. Dette afsnit beskriver, hvordan SNOMED kodning for celleprøver kan ensrettes.

Kriterier for celleprøvens egnethed

Egnedskriterierne for en celleprøve fra livmoderhalsen har, både i Danmark og internationalt, været kilde til mange diskussioner. DSPAC's anbefalinger følger stort set Bethesda-klassifikationen (1,2). Alligevel bruges der fortsat forskellige egnedskriterier i Danmark.

Ud over brugen af forskellige præparationsteknikker medfører især brugen af forskellige egnedskriterier, at andelen af uegnede celleprøver varierer fra 0,3 pct. til 12,1 pct. på de enkelte patologiafdelinger (bilag 4.3). Variationen skyldes hovedsageligt spørgsmålet om, hvorvidt manglende forekomst af endocervikale celler (cylinderepitelceller og/eller metaplastiske pladeepitelceller) fra transformationszonen skal medføre, at screeningsprøven er uegnet. De øvrige krav til en egnet celleprøve, som beskrives i Bethesda-klassifikationen, er generelt accepteret og brugt nationalt (2). En nærmere beskrivelse af en egnet/uegnet celleprøve taget som led i screeningsprogrammet eller som kontrolprøve ses i bilag 5.

Ifølge Bethesda-klassifikationen bør manglende endocervikale celler ikke foranledige, at prøven kaldes uegnet. Retrospektive kohortestudier og case-kontrol studier har vist, at kvinder med prøver uden endocervikale celler ikke har større risiko for at have pladeepitelcelleforandringer ved efterfølgende prøver (3,4,5,6). Betydningen af forekomst af endocervikale celler i prøver set i relation til påvisning af forandringer i endocervikalt cylinderepitel er uafklaret (7).

Der foreligger ikke undersøgelser, der viser betydningen af forekomst af endocervikale celler i prøver taget som led i kontrol af tidligere påviste celleforandringer (pladeepitelcelleforandringer/ cylinderepitelcelleforandringer) eller som kontrolprøve efter tidligere behandling for dysplasi.

En celleprøve fra livmoderhalsen i screeningsprogrammet bør således kun kaldes uegnet, hvis:

- Prøve og rekvisition ikke er korrekt mærket
- Der er mindre end 8.000 - 12.000 pladeepitelceller ved udstrygningsteknik og mindre end 5.000 pladeepitelceller ved væskebaseret teknik
- Mere end 75 pct. af pladeepitelcellerne er dækket af for eksempel blod og leucocytter eller er sløret af udtørningsartefakter

Celleprøver uden endocervikale celler bør således ikke kaldes uegnede, medmindre de er taget som led i dysplasiudredning eller kontrol (bilag 5).

Diagnoseklassifikation for celleprøver

I Danmark anvendes to forskellige klassifikationssystemer for celleprøver fra livmoderhalsen, modificeret WHO og et andet dansk system (tabel 7.1).

Tabel 7.1 Cytologiklassifikation for pladeepitelforandringer på livmoderhalsen

Modificeret WHO	normal	atypi	HPV + let dysplasi	moderat dysplasi	svær dysplasi	carcinoma in situ	karcinom
Andet dansk system	normal	atypi		malignitetssuspekte			
Bethesda	normal	ASCUS ASCH	LSIL	HSIL			invasivt karcinom

Bethesda-klassifikationen er et internationalt anerkendt klassifikationssystem til celleprøver fra livmoderhalsen fra 1991, revideret i 2001 (8,9). Klassifikationen afspejler den kliniske opfølgning af abnorme fund og omfatter kriterier for såvel forandringer i pladeepitel som i cylinderepitel (2,10). Her anvendes de danske betegnelser:

Forandringer i pladeepitelet er i Bethesda-klassifikationen opdelt i 4 hoveddiagnoser:

- ASC - atypiske pladeepitelcelleforandringer, som inddeles i:
 - ASCUS - atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning
 - ASCH - atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL
- LSIL - let grad af pladeepitelforandring
- HSIL - svær grad af pladeepitelforandring
- Planocellulært karcinom

Forandringer i cylinderepitelet er i Bethesda-klassifikationen opdelt i 3 hoveddiagnoser:

- AGC - atypiske cylinderceller
- AIS - adenokarcinom in situ
- Adenokarcinom

Yderligere beskrivelse kan ses i bilag 5 samt i faglitteratur om emnet (2). Bethesda-klassifikationen anvendes i de fleste lande og er siden 2006 også anbefalet af WHO. England anvender klassifikationen fra The British Society for Clinical Cytology (BSCC) (11).

Diagnoseklassifikation for vævsprøver

På verdensplan anvender man WHO's histologiklassifikation eller CIN-klassifikation til at diagnosticere histologiske vævsprøver (tabel 7.2), (12,13). DSPAC anbefaler, at patologiafdelingerne bruger WHO's histologiklassifikation (2006).

WHO-klassifikationen afspejler Bethesda-klassifikationen, idet der dog, svarende til HSIL, er 3 grader af dysplasi: Moderat og svær dysplasi samt carcinoma in situ. For nærmere beskrivelse henvises til faglitteratur om emnet (12).

Tabel 7.2 Histologisk klassifikation for pladeepitelforandringer på livmoderhalsen

WHO	normal	atypi	let dysplasi/ koilocytose	moderat dysplasi	svær dysplasi	carcinoma in situ	karcinom
CIN	normal	atypi	CIN 1/fladt kondylom	CIN 2	CIN 3		invasivt karcinom

7.2 Anbefalinger vedrørende diagnoseklassifikation og -kodning

- Bethesda-klassifikation (anbefalet af WHO 2006) anvendes til diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen
- En celleprøve fra livmoderhalsen i screeningsprogrammet kaldes uegnet, hvis:
 - Prøve og rekvisition ikke er korrekt mærket
 - Der er mindre end 8.000-12.000 pladeepitelceller ved udstrykningsteknik og mindre end 5.000 pladeepitelceller ved væskebaseret teknik
 - Mere end 75 pct. af pladeepitelcellerne er dækket af for eksempel blod og leucocytter eller sløret af udtørningsartefakter
- Celleprøver uden endocervikale celler bør ikke kaldes uegnede, medmindre de er taget som led i dysplasi-udredning eller kontrol
- WHO's histologiklassifikation (WHO 2006) anvendes til diagnostik af vævsprøver fra livmoderhalsen

8 Test for human papillomavirus (HPV)

Infektion med onkogen HPV er nødvendig for udvikling af livmoderhalskræft (1,2). Der findes over 100 forskellige HPV-typer, hvoraf ca. 30 har affinitet til epitelet i anogenitalregionen. Det er kun de såkaldte højrisiko-typer eller onkogene typer, der kan medføre livmoderhalskræft. I de europæiske lande er de dominerende typer 16, 18, 31 og 45 (3).

Infektion med HPV er hyppig, og livstidsrisikoen (den kummulative prævalens) er 60-80 pct. (4). Infektionen er hyppigst hos kvinder under 30 år, hvor den ses hos ca. 30 pct., mens prævalensen falder til ca. 10 pct. for de 30 til 50-årige og til ca. 5 pct. for kvinder over 50 år (4). Selvom mange kvinder bliver inficeret med HPV, vil kun de færreste udvikle livmoderhalskræft.

8.1 Metoder til HPV-test

På baggrund af den eksisterende viden om infektion med onkogen HPV er der udviklet flere kommercielle HPV-test baseret på immunhistokemi, DNA-hybridiseringsteknikker og DNA- eller RNA-baserede amplifikationsteknikker. Det drejer sig om følgende hovedgrupper:

- Analyser til påvisning af onkogen HPV-infektion
- Analyser til påvisning af persisterende HPV-infektion

Begge typer HPV-test anvendes i Danmark (bilag 2.4).

Prøvetagning

Materiale til HPV-test tages samtidig med udtagelse af celleprøve til mikroskopi. Der bruges samme væske til fremstilling af præparatglas til mikroskopi og HPV-test, hvis celleprøven tages med væskebaseret teknik. Hvis man bruger udstrygningsteknik, kan man vælge at indkalde kvinden til en ny undersøgelse, eller man kan ved den primære prøvetagning først udstryge celler på et objektglas til mikroskopi, hvorefter spatel/børste rystes i en beholder med væske til HPV-test. Ved sidstnævnte fremgangsmåde undgår man at skulle indkalde kvinderne igen. Det er således ikke nødvendigt at skifte præpareringsmetode fra udstrygningsteknik til væskebaseret teknik for at indføre HPV-test.

Transportmedium

Transportmediet kan have indflydelse på undersøgelsesresultatet afhængig af, hvilken HPV-test man ønsker at bruge (5). Desuden skal man være opmærksom på tidsfaktoren i forbindelse med HPV-test, idet virus kan gå til grunde i transportmediet. Generelt er DNA mere stabilt end RNA.

Analysemetoder

I HPV-infektionens tidlige stadium, hvor virus er i epitelets nederste cellelag, findes normale forhold ved undersøgelse af livmoderhalsen. Senere i forløbet, hvor der er virus i hele epitelet, afstødes viruspåvirkede celler fra overfladen. Cellerne har cytologiske forandringer kaldet koilocytose eller lette celleforandringer (LSIL). Ved HPV-test påvises virus-DNA.

Ved den persisterende infektion forstyrres den normale cellecyklus, fordi der produceres virale onkogene af typerne E6 og E7, som forårsager kromosomal instabilitet (6). Dette er samtidig associeret med kraftig overekspression af P16^{INK4a} protein (P16) i epitelet. Den kromosomale instabilitet ved persisterende infektion kan medføre celleforandringer af forskellig sværhedsgrad, som kan udvikle sig til livmoderhalskræft. Ved HPV-test kan påvises virus-DNA og E6/E7 mRNA samt P16 protein ved immunreaktion.

Metoder til påvisning af onkogen HPV-infektion

Påvisning af virus DNA ved in situ hybridisering (ISH)

Påvisning af HPV-DNA giver et lyssignal, hvis intensitet er relateret til mængden af virus. Analysen påviser en række udvalgte onkogene HPV-typer. Analysen kan ikke typebestemme HPV.

Påvisning af virus DNA ved polymerase kædereaktion (PCR)

Ved denne metode bruges et sæt af primere, som er rettet mod fragmenter af L1-genet af en række udvalgte onkogene HPV-typer (7,8). Ved at anvende forskellige DNA-prober kan metoden anvendes til typebestemmelse.

Metoder til påvisning af persisterende HPV-infektion

Påvisning af P16 protein ved immunfarvning

P16 er en kinase inhibitor, som udtrykkes i celler, hvor den normale cellecyklus er forstyrret af HPV E7 onkoprotein. P16 kan påvises ved en immunfarvning. Metoden er velegnet til histologiske snit, hvor farvningen kan sammenholdes med lokaliseringen i epitelet. I cytologisk materiale er farvningen mindre specifik, idet metaplastiske, atrofiske og normale endocervikale celler også kan udtrykke P16. Specificiteten kan dog øges ved at kombinere resultat af farvning for P16 med en kernescore (9).

Påvisning af mRNA ved PCR teknik

Ved denne metode påvises E6 mRNA og E7 mRNA fra udvalgte onkogene HPV-typer (10). Ved at anvende forskellige prober kan metoden anvendes til typebestemmelse.

8.2 Anvendelse af HPV-test

Med udgangspunkt i den eksisterende viden om HPV-infektioner er der flere forslag til, hvordan en HPV-test kan anvendes. Testen kan bruges som led i:

- Primær screeningsmetode
- Udredning af kvinder med atypiske (uklare) celleforandringer
- Udredning af kvinder med lette celleforandringer
- Kontrol af kvinder behandlet for dysplasi

Primær screeningsmetode

The International Agency for Research on Cancer (IARC) udgav i 2005 "Cervix Cancer Screening", hvor IARC overordnet konkluderer, at en test for HPV-

infektion som primær screening kan reducere forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft. Det pointeres, at samme reduktion i forekomsten af livmoderhalskræft sandsynligvis kan opnås med et længere screeningsinterval med HPV som screeningstest (11,12). Aktuelt foregår der populationsbaserede randomiserede undersøgelser i fem europæiske lande, der sammenligner HPV-screening eller kombineret HPV/cytologi-screening med cytologi-screening alene (13). Resultatet af disse undersøgelser afventes, før der tages stilling til indførelse af HPV-test som primær screeningsmetode i Danmark. I dag bør HPV-test ikke foretages uden sammenhæng med en cytologisk undersøgelse af en celleprøve fra livmoderhalsen. Det skyldes, at der ikke er evidens for, at der skal foretages udredning alene på baggrund af en positiv HPV-test. Den algoritme for opfølgning af kombination af cytologisvar og HPV-test, som er beskrevet i bilag 7, bør således følges.

Udredning af kvinder med atypiske celleforandringer

Celleprøver med atypiske (uklare) celleforandringer kan på baggrund af efterfølgende histologi dække over alt fra reaktive forandringer til karcinom. Der er bred enighed om, at supplerende HPV-test kan kvalificere atypi-diagnosen, fordi sensitiviteten er højere og specificiteten den samme som ved gentagen cytologi (14,15). Samtidig har en negativ HPV-test en høj negativ prædiktiv værdi (16).

I praksis anbefales det ikke at bruge test for HPV-DNA hos kvinder under 30 år, da prævalensen af HPV i denne aldersgruppe er for høj. RNA-baserede metoder, som påviser persisterende infektion, vil kunne bruges hos kvinder i alle aldre (17).

Udredning af kvinder med lette celleforandringer

Morfologisk dækker diagnosen lette celleforandringer i mange tilfælde over reaktive forandringer som led i en HPV-infektion. Det anbefales, at DNA-baserede analyser ikke anvendes ved lette celleforandringer, da de i de fleste tilfælde vil være positiv (18). RNA-baserede analyser kan på grund af den højere specificitet anvendes ved lette celleforandringer i alle aldre (10).

Kontrol af kvinder behandlet for dysplasi

HPV-test er bedre til at forudsige risiko for recidiv hos kvinder behandlet for dysplasi/carcinoma in situ end oplysning om resektionsrande eller cytologi fra livmoderhalsen alene (19). Endeligt opfølgningsprogram afventer udmelding fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi.

8.3 Vaccination mod HPV

Livmoderhalskræft skyldes infektion med onkogen HPV, hvilket giver mulighed for forebyggende vaccination. De foreløbigt udførte vaccinationsstudier er lovende, og der blev i november 2006 frigivet en HPV-vaccine i Danmark. Der er dog stadig flere uafklarede områder: Hvor lang tid er kvinderne beskyttet? Hvilken aldersgruppe skal vaccineres? Kan allerede inficerede kvinder have gavn af vaccinen? Skal drenge også vaccineres? For en nærmere beskrivelse af disse områder henvises til Sundhedsstyrelsens MTV-rapport om HPV-vaccination fra 2007 (20, 21).

Det kan dog allerede nu konkluderes, at selvom der indføres HPV-vaccination i Danmark, skal der fortsat screenes for livmoderhalskræft, og vaccinerede kvinder

skal også deltage i screeningen. Ved vaccination kan kun 70 pct. af livmoderhalskræfttilfældene undgås. Det skyldes, at der kun vaccineres mod de onkogene HPV-typer 16 og 18. Dertil kommer, at ikke alle kvinder vælger at lade sig vaccinere. Og selvom effekten af vaccination ret hurtigt vil kunne ses i screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft med færre tilfælde af forstadier, så vil den fulde effekt af vaccination først slå igennem langt senere (5).

Der bør oprettes et centralt register over alle HPV-vaccinerede personer, så effekten af vaccination og samspillet mellem screening for livmoderhalskræft og vaccination kan monitoreres og opgøres på landsbasis.

8.4 Diskussion

Den mest anvendte HPV-test er test for HPV-DNA ved in situ hybridisering, som påviser, om onkogen virus er til stede, men som ikke skelner mellem en forbigående eller persisterende infektion. Metoden har høj sensitivitet og en høj negativ prædiktiv værdi. Men specificiteten er lav, hvad angår risiko for udvikling af kræft. Specificiteten ved DNA-testen kan øges, hvis man kun tester kvinder over 30 år, da denne aldersgruppe har en lav prævalens af HPV-infektion på 5-10 pct. uanset graden af seksuel aktivitet. På grund af den lave specificitet har man ledt efter en metode, der bedre kan udpege de kvinder, der har reel risiko for at udvikle dysplasi og livmoderhalskræft. En RNA-baseret metode, der påviser onkoproteinerne E6 og E7 fra onkogen papillomavirus, er en mere specifik markør for persisterende infektion end simpel tilstedeværelse af HPV-DNA, men metoden har en lidt lavere sensitivitet (22).

Litteraturen angiver, at der er en gevinst ved at indføre en supplerende HPV-test hos kvinder, som har fået påvist atypiske (uklare) eller lette celleforandringer og ved kontrol efter behandling for dysplasi. Men litteraturen giver ikke noget entydigt svar på, hvilken metode man bør vælge (9,16). En af vanskelighederne ved at sammenligne de forskellige metoder og deres resultater er, at der mangler retningslinier for standardisering (23). Det er derfor vigtigt, at der kun indføres standardiserede og klinisk validerede HPV-test, og ligeså vigtigt er det, at man opgør resultaterne af at indføre en HPV-test. Resultaterne bør vurderes af den landsdækkende styregruppe. En forudsætning for dette er, at der systematisk kodes for resultatet af HPV-test, både med hensyn til test-type og resultat, herunder HPV-type, hvis resultatet er positivt (bilag 6).

8.5 anbefalinger vedrørende HPV-test

- Patologiafdelinger, som deltager i undersøgelsen af celleprøver fra livmoderhalsen, bør tage initiativ til, at der foretages HPV-test ved atypiske celler, lette celleforandringer og ved kontrol efter behandling af dysplasi. Indikationsområdet afhænger af den valgte HPV-test
- Der bør kun indføres standardiserede og klinisk validerede HPV-test, og indførelse af HPV-test bør monitoreres i den enkelte afdeling. Den landsdækkende styregruppe bør medvirke til at sikre, at resultaterne af monitoreringen opgøres
- HPV-test som primær screeningstest for livmoderhalskræft i Danmark bør afvente resultaterne af igangværende internationale undersøgelser
- Effekten af vaccination bør sammenholdes med screeningsprogrammet ved, at der oprettes et centralt register over alle HPV-vaccinerede personer eventuelt som del af et nationalt vaccinationsregister

9 Svar på celleprøven og opfølgning

Det er vigtigt, at kvinden informeres om svaret på celleprøven på den mest hensigtsmæssige måde, og at der på landsplan er ensartede retningslinier for opfølgning, ligesom det skal sikres, at abnorme prøvesvar følges op.

9.1 Information om svar til kvinden

I Danmark har der hidtil været forskellig praksis for, hvordan kvinderne er blevet informeret om svaret på deres celleprøve. Nogle steder har kvinderne i invitationen fået at vide, at de får brevsvar direkte fra patologiafdelingen, hvis prøven er normal, men at andre prøvesvar gives af prøvetageren. Denne procedure kan imidlertid skabe usikkerhed, fordi svaret kan gå tabt i posten, og kvinden derfor reelt ikke kan vide, om der er sendt et svar fra patologiafdelingen. Andre steder har kvinden altid fået svar enten fra patologiafdelingen eller fra prøvetageren. Det vil sige, at både svar på normale prøver og alle andre prøvesvar kom fra samme instans.

Det er vigtigt, at der er kontinuitet i hele forløbet. Derfor er det afgørende, at den læge, der tager celleprøven, også har ansvaret for, at kvinden får svaret. Lægen har samtidig mulighed for at informere kvinden om selve undersøgelsen, hvad den kan vise, og den usikkerhed, for eksempel falsk positive og falsk negative svar, der er ved undersøgelsen. Lægen bør i forbindelse med prøvetagning aftale med kvinden, hvordan prøvesvaret skal afgives. Kvinden skal have mulighed for at vælge, om hun vil have svar med brev, e-mail eller direkte hos prøvetager. Ved et unormalt prøvesvar bør kvinden altid have direkte kontakt med den rekvirerende læge, fordi lægen har ansvar for, at kvinden sikres opfølgende undersøgelse.

9.2 Udformning af svar til rekvirenten

Prøvesvaret behøver ikke at beskrive celleprøven, men skal indeholde en diagnose, som følger Bethesda-klassifikationen (bilag 5). Hvis der er foretaget HPV-test, bør resultatet fremgå af prøvesvaret. Hvis celleprøven giver anledning til opfølgning, skal prøvesvaret inkludere anbefaling for opfølgning for eksempel ved uegnede og abnorme celleprøver. Hvis screeningsprøven er normal med eller uden endocervikale celler, skal prøvesvaret indeholde en information om, at kvinden vil blive indkaldt til næste screeningsundersøgelse om 3 år. Prøven kodes efter retningslinierne i bilag 6.

Svaret bør gives fra patologiafdelingen inden 2 uger (10 hverdage) efter, at prøven er modtaget. Herefter bør kvinden informeres af egen læge i løbet af 1-2 dage.

9.3 Klinisk opfølgning af uegnet celleprøve

I dette afsnit følges Bethesda-klassifikation 2001, hvor en celleprøve fra livmoderhalsen diagnosticeres som uegnet, hvis der er for få pladeepitelceller, eller hvis mere end 75 pct. af pladeepitelcellerne ikke kan vurderes, for eksempel på grund af blod, leukocytter, inflammation eller udtørningsartefakter. Et retrospektivt kohortestudie har vist, at uegnede celleprøver (ikke relateret til manglende endocervikale celler) oftere er fra kvinder, hvor efterfølgende celleprøve viser celleforandringer, end fra kvinder med normal, egnet celleprøve (1).

I de nuværende screeningsprogrammer i Danmark anbefales ved uegnet screeningsprøve, at celleprøven gentages uden tidsangivelse eller efter 3 måneder (2).

Arbejdsgruppen anbefaler fremover ny celleprøve tidligst 2 og senest 4 måneder senere. Ved gentaget uegnet prøve anbefales henvisning til gynækolog, hvilket også anbefales i konsensus guidelines udarbejdet af The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (3).

9.4 Klinisk opfølgning af abnorm celleprøve

I bilag 7 ses en skematisk oversigt over arbejdsgruppens anbefalinger for klinisk opfølgning af forskellige svar på en celleprøve fra livmoderhalsen. Der er i bilag 7 anvendt Bethesda-klassifikationens terminologi.

Invitation til screening for livmoderhalskræft foregår på landsplan via Patologidatabanken, og der er herved skabt mulighed for at monitorere opfølgningen, idet patologiafdelingerne kan udskrive lister til de praktiserende læger med besked om abnorme celleprøver, som ikke er fulgt op.

ASCUS - atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning

Diagnosen ASCUS dækker over atypiske pladeepitelceller af usikker betydning. Ved 10-20 pct. af ASCUS-diagnoserne ses en underliggende moderat dysplasi eller sværere forandringer. Gentaget cytologisk prøve, samtidig supplerende HPV-test eller henvisning til gynækolog er alle brugbare metoder i opfølgning af ASCUS (4,5).

Anbefalingen ved atypiske celleforandringer er i øjeblikket ikke ensartet i Danmark. Den varierer mellem cytologisk kontrol efter 3, 6 eller 12 måneder eller henvisning til gynækolog (2). Diagnosen kan kvalificeres ved at teste for onkogen HPV.

Opfølgningen er således afhængig af, om der er foretaget HPV-test eller ej, og om HPV-testen er positiv eller negativ. Opfølgningen afhænger ikke af, hvilken type HPV-test der er foretaget. Ved positiv HPV-test bør kvinden henvises til gynækolog. Ved negativ HPV-test gentages celleprøven efter 12 måneder, og hvis celleprøven er normal, følges screeningsprogrammet med ny celleprøve 3 år efter sidste celleprøve. Hvis der ikke er foretaget HPV-test, bør kvinden kontrolleres med en opfølgende celleprøve efter 6 måneder og igen efter yderligere 12 måneder. Først efter to negative celleprøver følges screeningsprogrammet med ny celleprøve 3 år efter sidste celleprøve.

ASCH - atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL

Diagnosen ASCH dækker over celleforandringer, som giver mistanke om svære celleforandringer. Ved 30-40 pct. af ASCH-diagnoserne ses en underliggende moderat dysplasi eller sværere forandringer. Diagnosen ASCH har hidtil ikke været anvendt i Danmark. På grund af risikoen for underliggende HSIL anbefales henvisning til gynækolog (4,5).

LSIL - let grad af pladeepitelcelleforandring

LSIL (tidligere let dysplasi, HPV-forandringer) skyldes, som beskrevet i afsnittet om naturhistorien for livmoderhalskræft, oftest infektion med HPV. Hovedparten af kvinder med cytologisk påvist LSIL har enten ingen histologisk dysplasi eller dysplasi, der spontant vil regrediere. En dansk undersøgelse har dokumenteret sik-

kerheden i cytologisk opfølgning af LSIL med hensyn til opsporing af behandlingskrævende forandringer (6).

Anbefalingen ved LSIL er i øjeblikket ikke ensartet i Danmark, men varierer fra henvisning til gynækolog til cytologisk kontrol efter 3, 6 eller 12 måneder (2). Påvisning af onkogene HPV-typer ved DNA-test anbefales ikke ved LSIL, da den oftest vil være positiv (7). Diagnosen kan imidlertid kvalificeres ved en HPV RNA-analyse (8).

Opfølgningen er således afhængig af, om der er foretaget test for RNA HPV eller ej, og om test for RNA HPV er positiv eller negativ. Ved positiv RNA HPV-test bør kvinden henvises til en gynækolog. Ved negativ HPV-test gentages celleprøven efter 12 måneder, og hvis celleprøven er normal, følges screeningsprogrammet med ny celleprøve 3 år efter sidste celleprøve. Hvis der ikke er foretaget HPV-test, bør kvinden kontrolleres med en opfølgende celleprøve efter 6 måneder og igen efter yderligere 12 måneder. Først efter to negative celleprøver følges screeningsprogrammet med ny prøve 3 år efter sidste celleprøve.

HSIL - svær grad af pladeepitelcelleforandring

Påvises HSIL (tidligere moderat dysplasi, svær dysplasi, planocellulær karcinom in situ), anbefales det, at kvinden henvises til gynækolog (4,5). Denne anbefaling følges i øjeblikket i alle screeningsprogrammer i Danmark (2).

AGC - atypiske cylinderepitelceller

Diagnosen AGC dækker over atypiske cylinderepitelceller. På grund af risiko for underliggende AIS anbefales henvisning til gynækolog (4,5).

AIS - adenokarcinom in situ

Påvises adenokarcinom in situ, anbefales henvisning til gynækolog (4,5). Denne anbefaling følges i øjeblikket i alle screeningsprogrammer i Danmark (2).

Maligne tumorceller

Påvises maligne tumorceller (planocellulært karcinom, adenokarcinom, karcinom NOS eller andre typer af maligne celler), anbefales henvisning til gynækolog (4,5). Denne anbefaling følges i øjeblikket i alle screeningsprogrammer i Danmark (2).

9.5 Manglende opfølgning

Det er vigtigt at sikre, at den anbefalede opfølgning finder sted. Invitation til screening for livmoderhalskræft foregår på landsplan via Patologidatabanken, og der er herved skabt mulighed for at monitorere opfølgningen.

Ved manglende opfølgning bør patologiafdelingerne sende en elektronisk rykker og en papirrykker til rekvirenten med anmodning om opfølgning. Ved manglende respons bør der sendes endnu en rykker.

9.6 anbefalinger vedrørende svar på celleprøven og opfølgning

- Kvinderne skal have prøvesvaret fra den rekvirerende læge
- Den rekvirerende læge bør ved prøvetagningen aftale med den enkelte kvinde, hvordan prøvesvaret gives
- Uegnet celleprøve bør gentages tidligst 2 og senest 4 måneder senere. Ved to på hinanden følgende uegnede prøver anbefales henvisning til gynækolog
- Ved cytologidiagnoserne ASCUS eller LSIL afhænger opfølgning af resultatet af en eventuel supplerende HPV-test:
 - Ved positiv HPV-test henvises til gynækolog
 - Ved negativ HPV-test gentages celleprøven efter 12 måneder. Hvis celleprøven er normal, følges screeningsprogrammet med ny celleprøve 3 år efter sidste celleprøve
 - Hvis der ikke er udført HPV-test, gentages celleprøven efter 6 måneder og igen efter yderligere 12 måneder. Hvis begge er normale, følges screeningsprogrammet med ny celleprøve 3 år efter sidste celleprøve
- Ved diagnoserne ASCH, AGC, HSIL, AIS og alle typer af maligne celler henvises til gynækolog
- Svarafgivelsen fra patologiafdelingerne skal indeholde diagnose og rekommandationer for opfølgning
- Patologiafdelingerne bør via den landsdækkende patologidatabank monitorere, at den anbefalede opfølgning finder sted, og hvis det ikke sker, give besked til rekvirenten

10 Landsdækkende monitorering

Monitoreringen af screening for livmoderhalskræft skal omfatte både effekt- og procesmål. Effektmålene angiver, om formålet med screeningen bliver opfyldt, mens procesmålene angiver, om produktionsprocessen forløber tilfredsstillende. Effektmålene drejer sig om de kvinder, screeningsprogrammerne retter sig mod. Procesmålene drejer sig om screeningsprogrammernes produktionsenheder, for eksempel regioner eller patologiafdelinger.

Nedenfor gennemgås de effekt- og procesmål, som monitoreringen af screeningen for livmoderhalskræft i Danmark bør omfatte. Da det er første gang, der foretages en sådan samlet monitorering af screening for livmoderhalskræft i Danmark, anføres ikke referenceværdier. Når resultaterne fra de første to runder af den årlige monitorering foreligger, anbefales det, at den landsdækkende styregruppe tager stilling til, om der skal indføres referenceværdier i Danmark.

10.1 Effektmål – monitorering af formålet med screeningen

Formålet med screening for livmoderhalskræft er at nedsætte dødeligheden og forekomsten af sygdommen. Det vigtigste effektmål er derfor udviklingen i disse to sygdomsindikatorer. Diagnosticering og behandling af forstadier fører dog ikke til en øjeblikkelig nedgang i forekomst og dødelighed. Derfor er det nødvendigt også at monitorere korttidsindikatorer for screeningprogrammernes effekt. Korttidsindikatorer kaldes undertiden surrogatmål.

Under effektmål hører også monitorering af de mulige bivirkninger af screeningen. Da kontrollen med livmoderhalskræft i fremtiden forventes at omfatte både screening og HPV-vaccination, skal effektmålene sættes i relation til den samlede indsats. Listen over indikatorer, som ønskes monitoreret, kan blive lang (1), men er begrænset til de mest centrale.

Tabel 10.1 Landsdækkende monitorering af screening for livmoderhalskræft – Effektmål

Formål	Indikator	Interval	
		1 år	3-5 år
Nedsætte dødelighed og forekomst af livmoderhalskræft	Dødelighed af livmoderhalskræft		x
	Forekomst af livmoderhalskræft		x
	Stadiefordeling af nydiagnosticerede tilfælde		x
	Sensitivitet af celleprøver		x
	Dækningsgrad	x	
	Opfølgning af ikke-negative celleprøver	x	
Overvåge bivirkninger af screeningen	Specificitet af celleprøver	x	
	Overbehandling		x
	Bivirkninger af behandling		x

Dødelighed af livmoderhalskræft. Opgørelsen af dødeligheden af livmoderhalskræft kræver løbende registrering af alle dødsårsager og detaljeret kodning. Hvis nogle dødsfald alene kodes som kræft i livmoderen uden specifikation, er det vigtigt at kende både antallet af specificerede og antallet af uspecificerede dødsfald.

I Danmark kodes dødsårsager efter ICD10 (International Classification of Diseases 10), hvor DC53 er kræft i livmoderhals, DC54 er kræft i livmoder, og DC55 er kræft i livmoder uden specifikation. Dødeligheden bør opgøres som aldersspecifikke dødsrater, dvs. antallet af dødsfald i en given tidsperiode i en given aldersklasse divideret med antallet af optjente personår i samme tidsperiode og aldersklasse. Oftest bruger man en aldersstandardiseret dødsrate, så dødeligheden i en given tidsperiode kan beskrives ved et enkelt tal.

Forekomst af livmoderhalskræft. Opgørelse af forekomsten af livmoderhalskræft kræver løbende registrering af alle nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft. Det er vigtigt, at invasive kræfttilfælde er kodemæssigt adskilt fra ikke-invasive processer som carcinoma in situ m.m.

I Danmark kodes nydiagnosticerede kræfttilfælde efter ICD on Oncology (3rd version), hvor livmoderhalskræft kodes med Topografi-kode C53 og "3" i sidste ciffer af Morfologi-koden. Da screeningen forventes at være mere effektiv over for plancellulære karcinomer end over for adenokarcinomer, kan det være nyttigt at opgøre de to typer hver for sig (2). Sygdomsforekomsten, som måles ved incidensrater, beregnes som beskrevet for dødsrater. Oftest bruger man en aldersstandardiseret incidensrate, så incidensen (forekomsten) i en given tidsperiode kan beskrives ved et enkelt tal.

Stadiefordeling af nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft. Hvis screeningen virker, vil man forvente færre tilfælde af livmoderhalskræft i fremskredet stadium. Dette mål kan specielt være interessant i starten af et screeningsprogram, for eksempel efter de første runder af den fremtidige screening af kvinder i 60 til 65-års alderen.

Sensitivitet af celleprøver. Formålet med celleprøven er at opdage forstadier til livmoderhalskræft. Sensitiviteten angiver sandsynligheden for at blive testet positiv, givet man er syg, og angiver testens evne til at finde de syge (3,4,5,6,7). Hvis det i praksis ikke er alle forstadier, der opdages, betyder det, at sensitiviteten er under 100 pct. Disse kvinder får falsk negative svar.

Sensitiviteten kan ikke måles direkte, fordi man ikke i screeningsprogrammet genundersøger kvinder med negativ celleprøve. Som et mål for sensitiviteten bruges derfor den proportionelle intervalcancerrate (8). Det er incidensraten af livmoderhalskræft hos kvinder med negative celleprøver i tiden indtil, de ville blive screenet igen, divideret med den incidensrate, vi ville forvente, hvis der ikke havde været screening.

Som procesmål kan man også tale om sensitivitet i forhold til vurdering af celleprøverne, se bilag 8.

Dækningsgrad. Jo større en andel af målgruppen, der screenes, jo bedre må programmet forventes at virke. Derfor er dækningsgraden en central indikator. Der anbefales screening i aldersintervallet fra 23 til 65 år med screening hvert tredje år i alderen 23-50 år og screening hvert femte år derefter. Da der først sendes invitationsbreve ud henholdsvis 3 eller 5 år efter seneste celleprøve, kan der forventes at gå længere tid end 3 eller 5 år, inden kvinden bliver inviteret igen.

I Danmark vil det derfor være rimeligt at opgøre dækningsgraden som procentdelen på en given dato af kvinder i alderen 23-50 år, som har fået taget mindst én celleprøve inden for de foregående 3,5 år, og procentdelen af kvinder i alderen 50-65

år, som har fået taget mindst én celleprøve inden for de foregående 5,5 år. Dækningsgraden kan også måles på mere forfinede måder, hvor man for eksempel fraregner kvinder, der allerede er i et opfølgingsforløb eller har fået fjernet livmoderen. Men som regel ender disse beregninger med at være lavet forskelligt, og dermed bliver de ikke-sammenlignelige. Derfor er det vigtigt altid at opgøre den simple dækningsgrad. Den faktiske dækningsgrad vil ligge lidt højere. Med mellemrum bør der derfor også laves mere detaljerede opgørelser af dækningsgraden.

Opfølgning af ikke-negative celleprøver og behandling af moderat dysplasi eller sværere vævsforandringer. Såfremt anbefalingerne for opfølgning ikke bliver fulgt, vil nogle kvinder udvikle livmoderhalskræft, som ellers kunne være undgået. Det er derfor vigtigt, at al information om ikke-negative celleprøver og om fund af moderat dysplasi eller sværere vævsforandringer når frem til kvinderne. De screeningsansvarlige i patologiafdelingerne bør løbende monitorere, om der er kvinder med et ikke-negativt prøvesvar, der ikke er fulgt op.

Specificitet af celleprøver. Specificitet angiver sandsynligheden for at blive testet negativ, forudsat man er rask, og angiver testens evne til at klassificere raske kvinder som raske (3,5,6,7). Hvis nogle kvinder får en positiv celleprøve, hvor den efterfølgende udredning ikke viser tegn på tilstedeværelse af forstadier, betyder det, at specificiteten er under 100 pct.. Disse kvinder får falsk positive svar.

Specificiteten kan ikke måles direkte, fordi man ikke i screeningsprogrammet genundersøger kvinder med negativ celleprøve. Som et mål for specificiteten bruges derfor falsk positivraten. Det er antallet af kvinder med falsk positiv celleprøve divideret med antallet af screenede kvinder.

Som procesmål kan man også tale om specificitet i forhold til vurdering af celleprøverne, se bilag 8.

Overbehandling. Nogle moderate dysplasier eller sværere forandringer ville ubehandlet aldrig være progredieret til livmoderhalskræft. Problemet er, at der som tidligere nævnt ikke er metoder til at adskille de progredierende celleforandringer fra de ikke-progredierende. Screening for livmoderhalskræft medfører derfor per definition en overbehandling. Overbehandlingen kan ikke måles direkte, men der bør gennemføres modelberegninger på landsplan, hvor antallet af behandlinger sammenlignes med det forventede antal nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft, såfremt der ikke havde været screening.

Bivirkninger af behandling. Uanset metode giver keglesnit en øget risiko for for tidlig fødsel og dermed lavere fødselsvægt (9). Der er dog ikke fundet øget perinatal sygelighed eller dødelighed efter keglesnit. De danske registre giver et godt grundlag for at monitorere eventuelle bivirkninger af behandling.

10.2 Procesmål – monitorering af screeningsprocessen

Screeningsprocessen omfatter alle trin fra udsendelse af invitationsbreve til kontrol af behandlede kvinder. Procesmålene skal afspejle vigtige aspekter af kvaliteten af screeningsprogrammet. Under procesmål er også medtaget mål, der er centrale for den fortsatte optimering af ressourceforbruget.

Tabel 10.2 Landsdækkende monitorering af screening for livmoderhalskræft – Procesmål

Formål	Indikator	Interval	
		1 år	3-5 år
Kvalitet af invitationsproceduren	Respons på invitationsbreve	x	
	Respons på rykkerbreve	x	
Kvalitet af celleprøvetagningen	Variation i dækningsgrad	x	x
	Celleprøvernes kvalitet	x	
Kvalitet af mikroskopiprocedurerne	Overholdelse af anbefalinger for antallet af celleprøver undersøgt per år	x	
	Overholdelse af diagnosekriterier	x	
	Celleprøvernes diagnosefordeling	x	
	Svartid	x	
	Opgørelse af falsk negative og falsk positive patientforløb	x	
Kvaliteten af udredningen	Ventetid på undersøgelse hos gynækolog		x
	Cytologisk status efter behandling		x
Ressourceforbrug	Samlet ressourceforbrug til forebyggelse af livmoderhalskræft	x	
	Overforbrug af celleprøver	x	
	Overforbrug af opfølgning og behandling	x	
	Uhensigtsmæssig teknologi og/eller organisation		x

Respons på invitationsbreve. I Danmark sendes kun invitationer til kvinder i målgruppen, der ikke allerede har en celleprøve registreret inden for de sidste 3 eller 5 år. Der bør føres statistik over 1) deltagerprocenten, dvs. hvor mange der får taget celleprøver efter invitation, 2) midlertidigt aktive frameldinger, dvs. hvor mange der svarer tilbage, at de ikke ønsker screening nu, 3) permanent aktive frameldinger, dvs. hvor mange der fremover ikke ønsker invitation til screening, og 4) hvor mange der slet ikke svarer. Respons på forskellige typer af invitationer bør sammenlignes.

Respons på rykkerbreve. Der skal føres tilsvarende statistik for både første og andet rykkerbrev.

Variation i dækningsgrad. Kendskabet til variationen i dækningsgrad på tværs af regioner og lægepraksis kan give et nyttigt førstehåndsindtryk af, hvor screeningsprogrammerne kan forbedres. Disse opgørelser kunne med mellemrum suppleres med regelrette undersøgelser af dækningsgradens variation i forhold til kvindens socioøkonomiske forhold m.m..

Celleprøvernes kvalitet. Årlig opgørelse og tilbagemelding til rekvirenten over uegnede celleprøver vil øge opmærksomheden om celleprøvens kvalitet. Derfor opgøres procentdelen af hver prøvetagers uegnede celleprøver, og procentdelen af celleprøver, som mangler endocervikale celler.

Overholdelse af anbefalinger for antallet af celleprøver undersøgt per år. Antallet af celleprøver per patologiafdeling bør opgøres årligt.

Overholdelse af diagnosekriterier. Det anbefales at bruge Bethesda-klassifikation for celleprøver og WHO's klassifikation for vævsprøver, og det anbefales at foretage HPV-test ved atypiske celler m.v.. Overholdelsen af disse anbefalinger bør

monitoreres regionalt og landsdækkende. For HPV-test skal typen af test og resultat af testen indgå i opgørelsen.

Celleprøvernes diagnosefordeling. For hver patologiafdeling bør man kende årsproduktionens fordeling på diagnoser i de anbefalede Bethesda-kategorier. Endvidere opgøres sammenhængen mellem cytologiske og histologiske diagnoser.

Svartid. Det er af stor betydning for kvinderne at få et hurtigt svar på prøven. Lange svartider sender et signal om et mindre velorganiseret program, og nogle kvinder bliver bekymrede. Det fører i nogle tilfælde til, at kvinden ikke deltager i screening, eller til prøver, der bliver taget uden for det organiserede program. For hver patologiafdeling bør man løbende opgøre svartiderne for de celleprøver, som er undersøgt i løbet af året.

Opgørelse af falsk negative og falsk positive patientforløb. For alle patienter med invasiv livmoderhalskræft bør tidligere celleprøver og vævsprøver genundersøges. Denne kontrol kan også foretages for patienter med forstadier. Endelig foretages på nogle patologiafdelinger hurtig rescreening af alle celleprøver. Resultaterne af disse rescreeninger bør opgøres afhængig af den lokale praksis. Antallet af falsk negative og falsk positive celleprøver bør monitoreres regionalt.

Ventetid på undersøgelse hos gynækolog. For kvinder henvist til gynækolog bør ventetiden opgøres bl.a. fordelt på sygehusambulatorier og privatpraktiserende gynækologer.

Cytologisk status efter behandlingen. Kvaliteten af behandlingen kontrolleres ved at opgøre resultatet af første celleprøve efter behandlingen.

Samlet ressourceforbrug til forebyggelse af livmoderhalskræft. Der bør laves en årsstatistik over antallet af 1) egnede og uegnede celleprøver, 2) HPV-test, 3) HPV-vaccinationer, 4) undersøgelse hos gynækolog foranlediget af mistanke om forstadier og/eller livmoderhalskræft, 5) vævsprøver, 6) behandling af forstadier og 7) behandling af livmoderhalskræft.

Overforbrug af celleprøver. Alle typer af overforbrug bør måles. Der er forskellige typer af overforbrug: 1) screening af kvinder uden for aldersintervallet, 2) for hyppig screening af kvinder i aldersintervallet, 3) for høj uegnethedsrate for celleprøver og 4) for lang kontrolperiode efter forekomst af ikke-negative celleprøver. Overforbruget kan nedsættes ved at have klare indikationer for celleprøver fra livmoderhalsen. Prøvesvar bliver allerede nu centralt registreret i Patologidatabanken, som alle potentielle prøvetagere har adgang til via Sundhed.dk.

Overforbrug af opfølgning og behandling. Et screeningsprogram bør have klare regler for opfølgning og behandling. Overforbrug forekommer, hvis disse ydelser bruges hyppigere end anbefalet. Hvis der for eksempel kun anbefales behandling af svære grader af forstadier, så er behandling af lette grader af forstadier overbehandling. Screeningprogrammerne bør monitorere brugen af opfølgning og behandling.

Uhensigtsmæssig teknologi og/eller organisation. På grundlag af international litteratur og eventuelle egne forsøg bør eksisterende teknologier sammenlignes med nye. Hvis to screeningsteknikker har samme sensitivitet og specificitet, er der tale om uhensigtsmæssig brug af teknologi, hvis den dyreste metode bruges. Brug af uhensigtsmæssig organisation kan forekomme, hvis undersøgelseskapaciteten

overstiger behovet. Der bør løbende laves opgørelser over teknologi, kapacitet og organisation.

10.3 Datagrundlag

I forbindelse med kommunalreformen vil den daglige administration af screeningsprogrammerne for livmoderhalskræft overgå fra amter/H:S til regionerne. Programmerne har været administreret forskelligt i de enkelte amter/H:S, blandt andet fordi der ikke har været en national koordinering. Fremover vil alle data fra patologiafdelingerne, herunder diagnoser på celleprøver fra livmoderhalsen samt oplysninger om vævsprøver taget som led i opfølgningen, dagligt blive registreret i den landsdækkende Patologidatabank. Alle regionerne bruger fra medio 2007 Patologidatabankens landsdækkende program til udsendelse af invitationsbreve og rykkerbreve (10). Hermed er der skabt et vigtigt grundlag for den landsdækkende monitorering af de regionale screeningsprogrammer.

I tillæg hertil bør den landsdækkende monitorering af screeningsprogrammet trække på oplysninger fra en række andre administrative registre. Oplysninger om målgruppen for screening findes i Det Centrale Personregister. Oplysninger om dødsfald af livmoderhalskræft findes i Dødsårsagsregistret. Oplysninger om forekomst af livmoderhalskræft findes i Cancerregistret. Oplysninger om behandling på offentlige sygehuse findes under operationer i Landspatientregistret, og behandlinger/operationer foretaget hos privatpraktiserende gynækologer findes i Sygesikringsregistret. Oplysninger på tværs af de kliniske afdelinger findes i den kliniske database for gynækologi – DGCD.

Danmark har derfor allerede registreret en meget stor del af de data, der skal bruges i monitoreringen af screeningen for livmoderhalskræft. For Dødsårsagsregistret og Cancerregistret er en hurtigere opdatering dog nødvendig for at sikre en optimal monitorering af screeningsprogrammerne. For operationsoplysningerne i Landspatientregistret er det formentlig nødvendigt med en kritisk gennemgang af kodningen. For registreringen af invitations- og rykkerbreve i Patologidatabanken bør det sikres, at der ikke sker overskrivninger og/eller sletninger. Der bør også sikres landsdækkende registrering af nye indsatsområder som HPV-test og HPV-vaccination mv.

10.4 Landsdækkende monitorering

Landsdækkende monitorering af screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft bør sikres ved nedsættelse af en landsdækkende styregruppe. Det vil være den landsdækkende styregruppes opgave at medvirke til at sikre datagrundlag, herunder koblingen og editeringen af data samt medvirke til at sikre, at monitorering foregår efter ensartede principper for screeningen.

Det anbefales, at den landsdækkende styregruppes opgaver bliver at:

- sikre datagrundlaget for den nationale monitorering
- sikre høj epidemiologisk ekspertise i leveringen af monitoreringsmål
- udgive en årlig rapport om screeningsprogrammerne

- oprette og vedligeholde en hjemmeside med al relevant information om screeningsprogrammerne
- tage stilling til eventuel indførelse af referenceværdier på grundlag af de to første årsrapporter
- tage initiativer til forbedring af screeningsprogrammerne og/eller optimering af ressourceforbruget
- følge den internationale udvikling på området

Det foreslås, at den landsdækkende styregruppe sammensættes af repræsentant(er) fra 1) Danske Regioner, 2) patologer, 3) cytobioanalytikere, 4), alment praktiserende læger 5) gynækologer, 6) epidemiologer og 7) Patologidatabanken. Det er vigtigt, at alle regioner og alle faggrupper er repræsenteret i styregruppen.

Danske Regioner har taget initiativ til, at der nedsættes en landsdækkende styregruppe.

For at sikre monitoreringen en tilstrækkelig høj kvalitet skal den varetages af personale med forskningsmæssig erfaring i analyse og afrapportering af screeningsdata. Derfor har man i England, Holland og de øvrige nordiske lande lagt monitoreringen i universitets- eller lignende forskningsmiljøer.

Monitoreringen etableres trinvist, da ikke alle monitoreringsmål kan defineres, programmeres og testes inden for det første år. Hvert år bør der være kapacitet til at undersøge udvalgte langsigtede monitoreringsmål, ligesom der bør være plads til fornyelse.

10.5 Anbefalinger vedrørende landsdækkende monitorering

- En landsdækkende styregruppe skal medvirke til at sikre, at der sker en monitorering af screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft
- En landsdækkende styregruppe skal medvirke til at sikre, at regionernes screeningsprogrammer foregår efter ensartede principper og udføres efter høj kvalitet

11 Økonomi

Fire anbefalinger i rapporten vil få økonomiske konsekvenser:

- Udsendelse af andet rykkerbrev
- Indførelse af supplerende HPV-test
- Udsendelse af informationspjece med første invitation
- Landsdækkende monitorering af screeningsprogrammerne

11.1 Udsendelse af andet rykkerbrev

I de screeningsprogrammer, som i øjeblikket kun udsender et rykkerbrev, vil der være udgifter til udsendelse af andet rykkerbrev. Opgørelser fra møder i Kræftens Bekæmpelse viser, at for de screeningsprogrammer, som allerede udsender andet rykkerbrev, får mellem 21 og 38 pct. af de inviterede kvinder tilsendt andet rykkerbrev (1).

11.2 Test for human papillomavirus (HPV)

Indførelse af HPV-test som supplerende test vil betyde en øget kvalitet i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft. De kvinder, der testes positive, har en større risiko for at have forstadier til livmoderhalskræft og kan umiddelbart henvises til opfølgende undersøgelse hos en gynækolog. I beregningerne af omkostninger forbundet med HPV-test ses alene på en opgørelse af omkostninger ved indførelse af HPV-test i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft. Der er således ikke tale om en egentlig sundhedsøkonomisk evaluering, men alene om en konsekvensberegning af omkostninger.

I rapporten anbefales HPV-test også som supplerende undersøgelse ved celleprøve fra livmoderhalsen, der tages som kontrol efter behandling for forstadier. Den endelige udformning af dette opfølgingsprogram afventer anbefalinger fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, og økonomien er derfor ikke beskrevet her.

For at kunne beregne omkostningerne for den enkelte region ved indførelse af HPV-test som supplerende undersøgelse ved celleprøver fra livmoderhalsen, er det nødvendigt at have kendskab til følgende:

- Hvilke celleforandringer ønskes kvalificeret med HPV-test, se kapitlet om HPV-test
- Hvilken HPV-test ønskes anvendt, se kapitlet om HPV-test
- Hvor mange kvinder skal henvises til gynækolog efter HPV-test
- Hvor mange celleprøver er der i regionen med diagnoserne atypiske eller lette celleforandringer
- Hvilket nuværende opfølgingsprogram anvendes af den enkelte region

Hvilke celleforandringer og hvilken HPV-test

Da de to typer HPV-test (DNA eller RNA) har forskelligt indikationsområde, hæn-ger de to spørgsmål sammen, se kapitlet om HPV-test. Tabel 11.1 viser indikati-onsområderne for de to typer af HPV-test samt antallet af kvinder i 2006, som på landsplan kan tilbydes den pågældende HPV-test.

Tabel 11.1 Indikationsområder for HPV-test 2006

Celleforandringer	Alder	DNA	RNA	Antal kvinder på landsplan under-søgt på patologi-afdelinger	Antal kvin-der i alt med atypi og LSIL
Atypiske (uklare) celleforandringer (ASCUS)*	Under 30 år	Nej	Ja	3.296	8.660
	30 år og der-over	Ja	Ja	5.364	
Lette celleforan-dringer (LSIL)*	Under 30 år	Nej	Ja	1.464	3.401
	30 år og der-over	Nej	Ja	1.937	
Total				12.061	12.061

*For H:S og Frederiksborg Amt (patologiafdelingerne på Hvidovre og Hillerød) er celleprø-ver med lette celleforandringer indeholdt i diagnosen atypiske celleforandringer. Der er i tabellen taget højde for dette, idet disse celleprøver er delt mellem atypiske celler og LSIL i samme forhold som for resten af landet.

Hvor mange kvinder skal efter HPV- test henvises til gynækolog

Kvinder, der testes HPV-positive, bør henvises til gynækolog til yderligere udred-ning. Da de to forskellige HPV-test påviser HPV-infektion på forskelligt udvik-lingstrin, vil der være en forskellig procentdel af de testede, der er positive. Det skyldes, at DNA-metoden udelukkende påviser, om der er en onkogen virusinfekti-on, mens RNA-metoden påviser, om der er en persisterende infektion. I tabel 11.2 ses procentdelen af kvinder, der bør henvises til opfølgning ved anvendelse af en-ten DNA- eller RNA-test for de to indikationsområder atypiske (uklare) celleforan-dringer (ASCUS) og lette celleforandringer (LSIL) (2).

Hvis der anvendes ny celleprøve to gange som opfølgning efter atypiske cellefor-andringer i stedet for at anvende HPV-test, skønnes det, at 20 pct. henvises til gy-nækolog. Hvis der anvendes ny celleprøve to gange som opfølgning efter lette cel-leforandringer i stedet for at anvende HPV-test, skønnes det, at 30 pct. henvises til gynækolog.

Tabel 11.2 Antal positive celleprøver ved anvendelse af RNA og DNA metoder for HPV-test

Publikation	Antal	ASCUS (pct.)		LSIL (pct.)	
		RNA	DNA	RNA	DNA
London Audit	ASCUS=650 LSIL=430	13 pct.	43 pct.	34 pct.	78 pct.
I beregningerne anvendes		15 pct.	45 pct.	35 pct.	80 pct.

Hvor mange prøver med atypiske og lette celleforandringer

Som det fremgår af bilag 4 om diagnosefordeling og kodepraksis, så anvender de enkelte patologi-afdelinger diagnoserne atypiske (uklare) og lette celleforandringer forskelligt. Afhængig af de diagnostiske kriterier vil der være flere eller færre kvinder, der skal have foretaget en HPV-test.

Hvilket opfølgingsprogram har regionen tidligere anvendt

Omkostningerne for den enkelte region ved at indføre supplerende HPV-test vil foruden udgifter til selve HPV-testen afhænge af, hvilket opfølgingsprogram der tidligere har været anvendt. Sundhedsstyrelsens MTV-rapport fra 2005 om præpareringsteknikker viste, at opfølgingsprogrammerne har været forskellige for de enkelte amter/H:S, idet nogle har anbefalet ny celleprøve som kontrol, mens andre har anbefalet henvisning til gynækolog (3).

Følgende enkeltomkostninger er nødvendige at kende, før der kan foretages nærmere beregninger af omkostningen i de enkelte regioner:

- Omkostninger ved HPV-test (drift og løn)
- Omkostninger ved celleprøver fra livmoderhalsen (prøvetagning og patologi)
- Omkostninger ved udredning hos gynækolog
- Indirekte omkostninger for kvinden

Der henvises til bilag 9 for nærmere beskrivelse af disse omkostninger. I bilag 9 vises endvidere to beregningseksempler på indførelse af supplerende HPV-test med henholdsvis en DNA- og en RNA-test. Fra de to cases kan det konkluderes, at omkostningen ved at indføre HPV-test er meget afhængig af, hvilket indikationsområde testen skal indføres for, det eksisterende opfølgingsprogram, forholdet mellem henvisninger til gynækolog i hospitalsregi og privat praksis, herunder den valgte takst for gynækologi i hospitalsregi, samt hvorvidt de indirekte produktivitetstab-somkostninger medtages. Derfor kan der ikke siges noget generelt om omkostningernes størrelse ved indførelse af HPV-test.

11.3 Informationspjece

I forbindelse med udsendelse af invitationer kan der vælges at medsende en pjece. Den koster 2,5 kr. pr. stk. i indkøb inkl. moms uanset antal. Pjecen kan sendes i et brev med samme portoudgift, som hvis invitationen sendes alene. Hvis det vælges alene at sende pjecen med ved første invitation, vil den årlige omkostning være ca. 75.000 kr. (30.000 stk. x 2,5 kr.), men hvis den medsendes ved alle 13 screeningsrunder, vil den årlige omkostning være ca. 975.000 kr. (30.000 stk. x 2,5 kr. x 13 runder).

11.4 Landsdækkende monitorering

Der er to udgiftsposter forbundet med den landsdækkende monitorering. For det første sekretariatsfunktionen for den landsdækkende styregruppe og for det andet leveringen af de epidemiologiske monitoreringsmål vedrørende effekt og proces. Her vil patologiafdelingerne skulle levere et stykke arbejde med at foretage audit og fremskaffe monitoreringsdata. I overensstemmelse med de lande, vi normalt sammenligner os med, er ambitionsniveauet at have en effektiv monitorering. Den organisatoriske opbygning varierer mellem disse lande. I Finland er screeningen organiseret af kommunerne, i Sverige af amterne, og i Norge er programmet landsdækkende. I Norge er monitoreringen samlet ét sted, mens det for eksempel i England er spredt ud over flere centre.

Antallet af medlemmer i den landsdækkende styregruppe er endnu ikke fastlagt. Endvidere skal omfanget og aktivitetsniveauet i styregruppens arbejde nærmere beskrives. Derfor er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at vurdere de samlede omkostninger forbundet med styregruppens arbejde.

12 Perspektivering

Arbejdet med at opdatere anbefalingerne for screening for livmoderhalskræft i Danmark har rejst nogle problemstillinger, der kræver en nærmere udredning, blandt andet spørgsmålet om alder for målgruppen og screeningsinterval samt anvendelsesområder for HPV-test og de sundhedsmæssige og økonomiske konsekvenser heraf. Selvom der foreligger international litteratur om emnerne, bør de også undersøges i Danmark. Dette skyldes blandt andet, at befolkningerne har forskellig risikoadfærd i forskellige lande, og fordelingen af onkogene HPV-typer er forskellig i forskellige geografiske områder. Endvidere er der genetiske forskelle mellem befolkninger, således at forskellige HPV-typer er hyppigere årsag til livmoderhalskræft i nogle befolkninger end i andre.

12.1 Screeningshistorie og livmoderhalskræft hos kvinder over 60 år

Danske kvinder over 60 år har en relativ høj forekomst af livmoderhalskræft. Derfor anbefaler denne rapport, at alle kvinder tilbydes screening op til 65-års alderen. Derefter bør screening kun tilbydes de kvinder, der ikke har mindst to på hinanden følgende negative celleprøver inden for de foregående 10 år.

Sundhedsstyrelsen har siden 1986 anbefalet screening af kvinder op til 59-års alderen. I dele af landet er anbefalingen imidlertid først implementeret meget senere. Vestsjællands Amt indførte først organiseret screening i 1996, og Københavns Amt har først fra og med 1. januar 2006 inviteret kvinder i alderen 23-25 år og 45-59 år.

Kvinder i Danmark, der i dag er over 60 år, har derfor fået forskellige screeningstilbud afhængig af deres bopæl. Forekomsten af livmoderhalskræft hos danske kvinder over 60 år må derfor forventes at være skævt geografisk fordelt.

For at vurdere den forventede effekt af det udvidede screeningstilbud og for at vurdere, om der er grundlag for yderligere udvidelse, anbefales det at gennemføre en landsdækkende epidemiologisk undersøgelse af forekomsten af livmoderhalskræft i forhold til forudgående screeningshistorie hos kvinder på 60 år og derover.

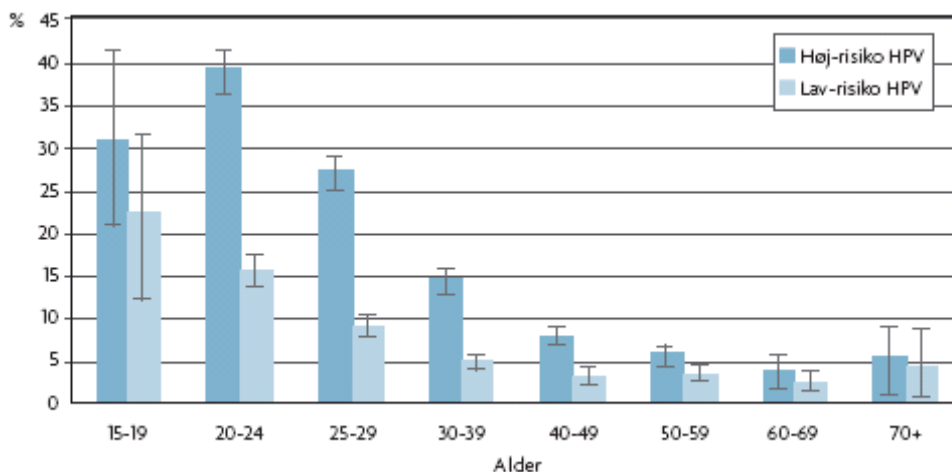
12.2 Anvendelsesmuligheder for HPV-test

Livmoderhalskræft skyldes infektion med onkogen HPV. Prævalencen af onkogen HPV falder med alderen og er meget lav hos kvinder over 60 år. Disse kvinder har en prævalens på under 5 pct., hvilket fremgår af figur 12.1, som er taget fra Sundhedsstyrelsens rapport fra 2007 om vaccination for HPV (1,2). Test for HPV-DNA er meget sensitiv med en høj negativ prædiktiv værdi på over 99 pct. (3).

Når de igangværende store internationale undersøgelser af HPV-test til primær screening er afsluttet, skal det vurderes, om man i Danmark skal indføre HPV-test som en primær screeningstest. Forinden bør det afprøves i en dansk undersøgelse, om den sidste prøve i screeningsprogrammet kan suppleres eller erstattes med en HPV-test, så kvinder med en negativ test kan ophøre med screening, mens kvinder med positiv test fortsætter. Resultaterne af en sådan undersøgelse kan eventuelt også danne grundlag for evaluering af HPV-tests til screening i den resterende del af befolkningen.

Anvendelsen af HPV-test til nærmere karakteristik af uegnede eller inflammærede celleprøver er et andet område, som kan undersøges.

Figur 12.1. Prævalens af genital HPV-infektion i relation til alder blandt mere end 11.000 danske kvinder med normale celleprøver fra livmoderhalsen. Sikkerhedsintervaller er angivet i figuren



12.3 Anbefalinger vedrørende perspektivering

- For at kunne vurdere, om der er grundlag for en eventuel yderligere udvidelse af den screenede aldersgruppe, anbefales en landsdækkende epidemiologisk undersøgelse af forekomsten af livmoderhalskræft i forhold til forudgående screeningshistorie hos kvinder på 60 år og derover
- HPV-testens mulige anvendelsesområder bør følges af den landsdækkende styregruppe

13 Arbejdsgruppens sammensætning

Arbejdsgruppen blev nedsat af Sundhedsstyrelsen i august 2006. Medlemmerne af arbejdsgruppen har været repræsentanter fra relevante faglige miljøer, Danske Regioner, Kræftens Bekæmpelse og Institut for Folkesundhedsvidenskab.

Formand

Ledende overlæge, lic. med. Beth Bjerregaard, Patologiafdelingen, Herlev Hospital

Danske Regioner

Konsulent Lisbet Plambech Andersen, Danske Regioner indtil 30. april 2007

Kontorchef, ph.d. Mette Kjølby, Sundhedstjenesteforskning og MTV, Region Midtjylland

Lægefaglig konsulent Britta Ortiz, Kvalitet og Udvikling, Region Sjælland

Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC)

Overlæge, ph.d. Ulrik Baandrup, Patologisk Institut, Sygehus Vendsyssel

Overlæge, dr. med. Berit Hølund, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital

Ledende overlæge Carsten Rygaard, Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital

Dansk Cytologiforening

Bioanalytikerunderviser Susanne Nielsen, FBE Patologi, Storstrømmens Sygehus Næstved

Bioanalytikerunderviser Preben Sandahl, Patologisk Institut, Ålborg Sygehus

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

Praksiskoordinator Per Grinsted, Praksiskonsulentordningen, Region Syddanmark

Professor, dr. med. Frede Olesen, Aarhus Universitet

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

Overlæge, dr. med. Erik Søgaard Andersen, Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling,

Ålborg Sygehus

Institut for Folkesundhedsvidenskab

Professor Elsebeth Lyng, Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Kræftens Bekæmpelse

Overlæge, dr. med. Iben Holten

Dansk Sundhedsinstitut

Senior projektleder Jakob Kjellberg

Sundhedsstyrelsen

Afdelingslæge Ulla Axelsen, Sundhedsstyrelsen indtil 30. november 2006

Afdelingslæge Elisabeth Held, Sundhedsstyrelsen fra 1. december 2006 indtil 28. februar 2007

Specialkonsulent Lisbeth Høeg-Jensen, Sundhedsstyrelsen

Assisterende læge Helene Probst fra 1. august 2007

Sekretariat

Cand. comm. Mette Marie Espersen, Kræftens Bekæmpelse indtil 14. januar 2007

Antropolog, mag. art. Ann-Britt Kvernød, Kræftens Bekæmpelse fra 15. januar 2007

Sociolog Mathias Meijer, Kræftens Bekæmpelse

Cand. comm. Caroline Winkel, Kræftens Bekæmpelse fra 1. august 2007

14 Arbejdsgruppens kommissorium

Arbejdsgruppen vedrørende opdatering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger for forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft har haft til opgave at udarbejde anbefalinger for tilrettelæggelse, gennemførelse og monitorering af de forebyggende undersøgelser for livmoderhalskræft. Formålet med at opdatere anbefalingerne for forebyggelse af livmoderhalskræft er at videreudvikle og styrke den eksisterende indsats. Anbefalingerne skal således centreres herom og ikke inddrage nærtstående områder som for eksempel de kommende HPV vaccinationsmuligheder og det efterfølgende forløb hos kvinder, der får konstateret celleforandringer.

Anbefalingerne skal – uden at være en MTV-rapport – baseres på MTV-tankegangen og dække områderne teknologi, organisation, patient og økonomi, idet fokus skal være at sikre grundlaget for en ensartet praksis af høj faglig kvalitet samt høj dækningsgrad i de kommende regioner. Der fokuseres på områder, hvor der er behov for at ensarte og kvalitetssikre praksis i regionerne. Anbefalingerne udarbejdes med udgangspunkt overvejende i eksisterende publikationer, herunder de relevante selskabers retningslinier. Anbefalingerne skal være kortfattede og operationelle for målgruppen. Sundhedsstyrelsen er ansvarlig for anbefalingerne og står for udsendelsen.

15 Referencer

De enkelte medlemmer af arbejdsgruppen har valgt referencer til de enkelte kapitler.

2. Baggrund

1

http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik/Kraeft/Kraeft_2.aspx?lang=da /okt. 2006

2

http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik/Doedsaarsager/DSN.aspx?lang=da /okt. 2006

3

Cancerregistret 2003 (foreløbig opgørelse). Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen; 2005:9.

4

www.sst.dk /feb. 2007

5

Clemmesen J. Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms II. Basic Tables Denmark 1943-57. København: Munksgaard. Acta Path Microbiol Scand 1964; Suppl 174 II:26-7.

6

Clemmesen J. Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms III. Testis Cancer. Basic Tables Denmark 1958-62. København: Munksgaard. Acta Path Microbiol Scand 1969; Suppl 209:13.

7

Clemmesen J. Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms IV. Lung/Bladder Ratio. Denmark 1943-67. København: Munksgaard. Acta Path Microbiol Scand 1974; Suppl 247:129.

8

Clemmesen J. Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms V. Trends and Risks. Denmark 1943-72. København: Munksgaard. Acta Path Microbiol Scand 1977; Suppl 261:147.

9

Danish Cancer Registry. Incidence of Cancer in Denmark 1973-1977. København: Danish Cancer Registry - Danish Cancer Society, 1982. p. 5.

10

<http://www-dep.iarc.fr/> okt. 2006

11

http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik/Behandling_ved_sygehuse/DSN5.aspx /okt. 2006 samt data fra Danske Regioner.

12

Lyng E. Screening for kræftsygdomme. International viden og dansk praksis. Ugeskr Læger 2002; 164:2892-7.

13

<http://www.kreftregisteret.no/ramme.htm?start.htm> /feb. 2007

14

<http://www.socialstyrelsen.se/> /feb. 2007

15

<http://www.cancerregistry.fi/> /feb. 2007

16

Lynge E, Clausen LB, Guignard R, Poll P. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? *J Med Screen* 2006; 13:41-6.

17

Sasieni P, Kitchener H., Patnick J, Vessey M. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006; 13:62-63.

18

Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *International Journal of Gynecological Pathology* 1993; 12:186-192.

19

Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Storm HH. Cancer Incidence in five Continents. Vol I to VIII. IARC CancerBase No. 7, 2005.

20

Benedet, JL, Hacker NF, Ngan, HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Elsevier: 2000.

21

Monsonogo J. Prevention of cervical Cancer: Challenges and perspectives of HPV prophylactic vaccines. I Monsonogo J (ed). *Emerging Issues on HPV Infections. From Science to Practice*. Karger 2006: 184-205.

22

Kjær SK, Svare EI, Munk C, Lidang M, Hølund B, Norrild B, Nielsen LP, Westh H, Andersen ES, Lundh J, Olesen F, Holten I. Vejledende retningslinier for anvendelse af HPV-testning i Danmark. Klaringsrapport nr. 8. København. 2002.
[http://www.laeger.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Human%20papillomavirus%20\(HPV\).pdf](http://www.laeger.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Human%20papillomavirus%20(HPV).pdf)

23

Kjær SK. Testning for human papillomavirus i screening mod cervixcancer. *Ugeskr Læger* 2002; 164:173-5.

24

Doeberitz MvK. Biomarkers in screening of cervical cancer. I Monsonogo J (ed). *Emerging Issues on HPV Infections. From Science to Practice*. Karger 2006; 1-19.

25

Giuliane AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Inserra P, Olvera S, Hatch K. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young women's health study. *J Infect Dis* 2002; 186:462-469.

26

Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar TE Fortenberry JD. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191:182-192.

3. Organisering af screeningsprogrammerne

1

Sundhedsstyrelsen. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. *Medicinsk Teknologivurdering* 2005; 7(3) København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005.
http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CEMTV/Cervix/Cervix_smfatn.pdf

2

Wiener HG, Klinkhammer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening : recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007; 18 :67-78

3

Centralt screeningsprogram mod livmoderhalskræft via patobank. Kravspecifikation www.patobank.dk.

4

IARC. 2005 IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10: Cervix Cancer Screening Lyon: IARC Press.

5

Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *British Journal of Cancer* 2003; 89:88-93.

6

Rieck GC., Tristram A., Hauke A., Fielder H., Fiander AN. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006; 13:64-71.

7

Sasieni P, Kitchener H., Patnick J, Vessey M. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006; 13:62-63.

8

BMJ: Herbert, A, Smith JHF. Women under 25 should be offered screening. *BMJ* 2007; 334:273.

9

Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Storm HH. Cancer Incidence in five Continents. Vol I to VIII. IARC CancerBase No. 7, 2005.

10

Gerda Engholm, Hans H. Storm, Jacques Ferlay, Niels Christensen, Freddie Bray, Elinborg Ólafsdóttir, Eero Pukkala, Mats Talbäck (2006). NORDCAN: Cancer Incidence and Mortality in the Nordic Countries, Version 2.2. Danish Cancer Society.

11

Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: A systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4(14).

12

Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening (Review) in: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006.

13

Seminar om screening for livmoderhalskræft, 19. maj 2005, Referat. *Kræftens Bekæmpelse*.

14

Espersen MM, Holten IW. Barrierer for screening for livmoderhalskræft. *Ugeskr Læger* 2005; 167(46):4371-4374.

15

Schroll B, Holten I. Barrierer for screening i Norden. *Kræftens Bekæmpelse*, 2000.

16

Eaker S, Adami H-O, Granath F, Wilander F., Sparén P. A large population-based randomised controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:346-54.

4. Prøvetagning

1

http://www.cancerfonden.se/upload/Dokument/Patientbroschyrrer/cellforandringar_livmoderhalsen060108.pdf /marts 2007

2

<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/screening.html> /marts 2007.

3

Esperen MM, Holten IW. Barrierer for screening for livmoderhalskræft. Ugeskr Læger 2005; 167(46):4371-4374.

4

Schroll B, Holten I. Barrierer for screening i Norden. Kræftens Bekæmpelse, 2000.

5

Lidang M, Hariri J, Nielsen K, Svanholm H, Ejersbo D, Nielsen JF. Anbefalede retningslinjer for danske patologiafdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft. Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi, 2000.

6

Madsen EM. Smear-tagning. Ugeskr Læger 2004; 166:4246-47.

7

Ottesen B, Mogensen O, Forman A. Gynækologi 3. udgave. Munksgaard. København: 2005.

5. Præpareringsteknik

1

Sundhedsstyrelsen. Væskebaseret teknik og udstrygningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering 2005; 7(3) København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005.

http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CEMTV/Cervix/Cervix_smfatn.pdf

2

Davey E, Barratt A, Irwing L, Chan S, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review 2006; Lancet 367:122-132.

6. Mikroskopi

1

Bolger N et al. Cervical Cytology: Implementation and Evaluation of a New Automated Interactive Image Analysis System. Acta Cytol 2006; 50:483-92.

2

Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices. NZHTA (New Zealand Health Technology Assessment Clearing House). New Zealand. Oktober 2000.

3

Stevens MW, Milne AJ, Parkinson IH, Nespolon WW, Fazzalari NL, Arora N, Dodd TJ. Effectiveness of AutoPap System Location-Guided Screening in the Evaluation of Cervical Cytology Smears. Cytopathol 2004; 31:94-9.

4

Wilbur DC. Cervical cytology automation: an update for 2003. The end of the quest nears?. Clin Lab Med 2003; 23:755-74.

5

Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. Health technol Assess 2005; 9:1-222.

6

IARC. 2005 IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10: Cervix Cancer Screening
Lyon: IARC Press.

7

Europæiske retningslinjer for kvalitetssikring ved screening af livmoderhalskræft EF-
Kommissionen. GD V.E.1.: Programmet "Europa mod kræft" V/2236/92-DA. Dulcie Cole-
mann et al. 1992.

8

http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical_cancer_gcp/text.pdf /sep.
2006

9

Lidang M, Hariri J, Nielsen K, Svanholm H, Ejersbo D og Nielsen JF. Anbefalede retningslin-
jer for danske patologi afdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoder-
halskræft. DSPAC: 2004

10.

Wiener HG, Klinkhammer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A.
European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening : recommendations
for cytology laboratories. Cytopathology 2007; 18 :67-78

11

<http://www.patologie.info/patologie/soubor/zpravy/2-quate.doc>

12

Sundhedsstyrelsen. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for
livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. Medicinsk Teknologivur-
dering 2005; 7(3) København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk
Teknologivurdering, 2005.

http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CEMTV/Cervix/Cervix_smfatn.pdf

7. Diagnoseklassifikation

1

Lidang M, Hariri J, Nielsen K, Svanholm H, Ejersbo D og Nielsen JF. Anbefalede retningslin-
jer for danske patologi afdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoder-
halskræft. DSPAC: 2004

2

Solomon D , Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Springer-
Verlag 2004.

3

Mitchell H S. Longitudinal Analysis of Histological High-Grade Disease after Negative
Cervical Cytology According to Endocervical Status. Cancer Cytopathology 2001; 93:237-
240.

4

Bos A B, van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Hanselaar A. G J M, van
Oortmarssen G J, Habberma J D F. Endocervical status is not predictive of the incidence of
cervical cancer in the years after negative smears. Am J Clin Pathol 2001; 115:851-855.

5

Tacken M A J B, Braspenning J C C, Mulder J, Hermens R P M G, Nelen W L D M et al. Loss
to follow-up of cervical smears without endocervical columnar cells is not disturbing. Eur J
Gynaecol Oncol. 2006; 27(1):42-6.

6

Siebers A, Leeuw H, Verbeek A L M, Hanselaar A G J M. Prevalence of squamous
abnormalities with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to
women with endocervical cells. Cytopathology 2003; 14:58.

7

Selvaggi S M, Guidos B J. Endocervical component is it a determinant of specimen adequacy? *Diagn. Cytopathology* 2002; 261(1):53-5.

8

Quality assurance manual – Cervical Cancer Screening Programme. Krefregisteret institute of population-based cancer research. 2005.

http://www.krefregisteret.no/om_krefregisteret/registrering/masseundersokelser_etc/kv_alitetsmanual.pdf

9

Claeys P, Broutet N, Ullrich A. WHO, Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.

http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical_cancer_gcp/text.pdf /dec. 2006

10

Solomon D. Bethesda klassifikation 2001.

<http://www.bethesda2001.cancer.gov/terminology.html> /dec. 2006

11

Evans DMD, Hudson EA, Brown CI et al. Terminology in gynaecological cytopathology: report of the working party of the British Society for Clinical Cytology. *J Clin Pathol* 1986; 39; 933-44.

12

WHO. WHO ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Version for 2006. <http://www3.who.int/icd/currentversion/fr-icd.htm>. /dec. 2006

13

Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1967; 10:748-784

8. Test for human papillomavirus (HPV)

1

Bosch FX, Lorincz AT, Munos N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.

2

zur Hausen H. Papillomavirus causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:690-8.

3

Bosch FX. Rationale for human papillomavirus (HPV) vaccines. I Monsonogo J (ed). *Emerging Issues on HPV Infections. From Science to Practice.* Karger 2006; 206-216.

4

Monsonogo J. Prevention of cervical cancer: Challenges and perspectives of HPV prophylactic vaccines. I Monsonogo J (ed). *Emerging Issues on HPV Infections. From Science to Practice.* Karger 2006; 184-205.

5.

Powell N, Smith K, Fiander A. Recovery of human papillomavirus nucleic acids from liquid-based cytology media. *J Virol Meth* 2006; 137:58-62

6

Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ, Wheeler CM. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis* 2001; 183:1554-64.

7

Iftner T, Villa TT. Human papillomavirus technologies chapter 12. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 80-88.

8

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses, J Clin Microbiol, Volume 38, 2000; 357-61

9

Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. Vaccine 2006; 24S3:S3/90-S3/97.

10

Molden T, Nygård JF, Kraus I, Karlsen F, Nygård M, Skare GB, Skomedal H, Thorsen SØ, Hagmar B. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-Proofer and consensus PCR: a 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. Int J Cancer 2005; 114: 973-6.

11

World Health Organization. 2005 IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10: Cervix Cancer Screening Lyon: IARC Press.

12

Kjær SK. Testning for human papillomavirus i screening mod cervixcancer. Ugeskr Læger 2002; 164: 173-5.

13

Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener H, Ronco G, Hakama M. A report on the current status of European research on the use of human papilloma testing for primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006; 118: 791-6.

14

Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 2006; 24: supplement 3, 78-89.

15

Kjær SK, Svare EI, Munk C, Lidang M, Hølund B, Norrild B, Nielsen LP, Westh H, Andersen ES, Lundh J, Olesen F, Holten I. Vejledende retningslinier for anvendelse af HPV-testning i Danmark. Klaringsrapport nr. 8. København. 2002.
[http://www.laeger.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Human%20papillomavirus%20\(HPV\).pdf](http://www.laeger.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Human%20papillomavirus%20(HPV).pdf)

16

Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three different management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. Baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 293-9.

17

Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Hagmar B. Human papillomavirus E6/E7 m RNA in women younger than 30 years of age. Gynecol Oncol 2006; 100: 95-100.

18

ALTS group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytological evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 397-402.

19

Zielinski GD, Bais AG, Verheijen RHM, de Schipper FA, Snijders PJF, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meiler CJLM. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: Review of the literature and Meta-analysis. Obstet Gynecol Surv 2004; 59: 543-553.

20

Kjær SK, Olesen F, Toftager-Larsen K, Sand C, Strauss GI, Hoffmann TU, Ottesen BS. Nu kommer den første vaccination mod humant papillomavirus. Ugeskr Læger 2006; 168:3827-3828.

21

Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod human papillomavirus (HPV) – En medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen. Medicinsk Teknologivurdering 2007; 9(1).

22

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus. The HART study. Lancet 2003; 362:1871-76.

23

Quint W, Pagliuusi SR, Lelie N, de Villiers EM, Wheeler CM. The WHO HPV DNA international collaborative study group (2006): Results of the first WHO international collaborative study on the detection of human papillomavirus DNA. J Clin Microbiol 2006; in press.

9. Svar på celleprøven og opfølgning

1

Ransdell JS, Davey DD, Zaleski S. Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou Smear. Cancer Cytopathology 1997; 139-143.

2

Sundhedsstyrelsen. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering 2005; 7(3) København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005.

http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CEMTV/Cervix/Cervix_smfatn.pdf

3

Davey DD, Austin RM, Birdsong G et al. ASCP patient management guidelines Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indicators. Am J Clin Pathol 2002; 118:714-718.

4

Wright Jr TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytologic abnormalities. JAMA 2002; 287:2120-2129.

5

http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical_cancer_gcp/text.pdf /sep. 2006

6

Knudsen A, Nielsen K, Sandahl P, Andersen ES.

Langtidsopfølgning af kvinder med førstegangsdagnosen let dysplasi påvist ved cervixcytologisk undersøgelse. Ugeskr Læger 2003; 165:2183-2187.

7

Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 2006; S3:78-89.

8

Molden T, Nygård JF, Kraus I, Karlsen F, Nygård M, Skare GB, Skomedal H, Thorsen SØ, Hagmar B.

Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-Proofer and consensus PCR: a 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. Int J Cancer 2005; 114:973-6.

10. Landsdækkende monitorering

1

Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 4):1-38.

2

Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakej MP, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2191-9.

3

Baandrup U. Hvad er screening? Hvordan er sikkerheden ved screeningsundersøgelserne? Konference om screening for livmoderhalskræft. *Kræftens Bekæmpelse* 1996.

4

Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynaecologic cytology. *Cancer (Cancer cytopathol)* 2002; 96:210-7.

5

Rud B, Matzen P, Hilden J. Mål for diagnostiske tests ydeevne. *Ugeskr Læger* 2005; 167:3018-22.

6

Lidang M, Hariri J, Nielsen K, Svanholm H, Ejersbo D og Nielsen JF. Anbefalede retningslinjer for danske patologiafdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft. *DSPAC*: 2004

7

Juul S. *Epidemiologi og evidens*. Munksgaard 2004.

8

Day NE. The epidemiological basis for evaluating different screening policies. In: Hakama M, Miller AB, Day NE (eds). *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1986; 199-212.

9

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prenville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:489-98.

10

Vyberg M, Bjerregaard B, Bak M, Gram I, Hvolris H. *Patologidatabanken*. *Ugeskr Læger* 2005; 167:1401.

11. Økonomi

1

Seminar om screening for livmoderhalskræft, 19. maj 2005, Referat. *Kræftens Bekæmpelse*.

2

The Doctors Laboratory, 60 Whitfield Street, W1T 4EU London, GB

3

Sundhedsstyrelsen. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. *Medicinsk Teknologivurdering* 2005; 7(3) København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005.

http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CEMTV/Cervix/Cervix_smfatn.pdf

12. Perspektivering

1

Sundhedsstyrelsen. Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod human papillomavirus (HPV) – En medicinsk reknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering 2007; 9(1).

2

Kjær SK, Chackerian B, van den Brule, AJC, et al. High-risk human papilloma virus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). Epidemiol Biomarkes Prev. 2001; (10):101-6

3

Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three different management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. Baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93:293-9.

16 Bilagsfortegnelse

Bilag 1	Skabeloner for invitationsbreve og rykkerbreve
Bilag 2	Amternes/H:S' praksis ultimo 2006
Bilag 3	Antal celleprøver fra livmoderhalsen fordelt på undersøgelsessted
Bilag 4	Amternes/H:S' kodepraksis
Bilag 5	Bethesda-klassifikation 2001
Bilag 6	SNOMED kodning
Bilag 7	Rutediagram for opfølgning af celleprøver fra livmoderhalsen
Bilag 8	Sensitivitet og specificitet
Bilag 9	Økonomiberegninger

Bilag 1. Skabeloner for invitationsbreve og rykkerbreve

Skabelon for invitationsbrev til førstegangsinviterede

Navn

Adresse

Postnummer og by

Dato

Forebyg livmoderhalskræft

Kære ...

Du er fyldt 23 år og tilbydes derfor en undersøgelse for celleforandringer på livmoderhalsen.

Celleforandringer er *ikke* kræft, men forandringerne kan være forstadier, der kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet. Forstadier er heldigvis lette at behandle og helbrede.

Du kan ikke selv mærke, om du har celleforandringer. Derfor tilbyder man i Danmark alle kvinder mellem 23 og 65 år at blive undersøgt regelmæssigt.

Ved en gynækologisk undersøgelse får du taget en celleprøve fra livmoderhalsen. Undersøgelsen foregår hos din egen eller en anden praktiserende læge. Ring til lægen og bestil tid, hvis du gerne vil undersøges. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

Læs mere om undersøgelsen i den vedlagte pjece, som blandt andet besvarer følgende spørgsmål:

- Hvordan foregår undersøgelsen?
- Hvordan får jeg svar?
- Hvad er celleforandringer og forstadier til livmoderhalskræft?
- Hvordan behandles celleforandringer?
- Hvad er fordele og ulemper ved undersøgelsen?

På bagsiden af brevet kan du læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen. Du kan også tale med lægen og læse mere på www.xxxxxx.dk

Med venlig hilsen

Skabelon for invitationsbrev til flergangsinviterede

Navn

Adresse

Postnummer og by

Dato

Forebyg livmoderhalskræft

Kære ...

Du tilbydes hermed at blive undersøgt for celleforandringer på livmoderhalsen. Alle kvinder i Danmark mellem 23 og 65 får dette tilbud.

Celleforandringer er ikke kræft. Men de kan være forstadier, der vil udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet.

Forstadier, der opdages tidligt, er lette at behandle og helbrede. Derfor gælder det om at opdage dem, før de eventuelt udvikler sig til kræft.

Alle kvinder kan få celleforandringer, men du kan ikke selv mærke dem. Hvis du vil vide, om du har celleforandringer på livmoderhalsen, skal du ringe til din egen læge og bestille en tid. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

På bagsiden af brevet kan du læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen. Du kan også tale med lægen og læse mere på www.xxxxxx.dk

Med venlig hilsen

Skabelon for rykkerbrev

Navn

Adresse

Postnummer og by

Dato

Undersøgelse for celleforandringer på livmoderhalsen

Kære ...

I Danmark bliver alle kvinder mellem 23 til 65 år tilbudt en undersøgelse for celleforandringer på livmoderhalsen. Fra man er 23 til 49 år får man tilbuddet hvert tredje år. Kvinder mellem 50 og 65 inviteres hvert femte år.

Du modtog tilbuddet for et stykke tid siden, men da du ikke har reageret, skriver vi til dig igen. Du har nemlig stadig mulighed for at blive undersøgt.

Regelmæssig undersøgelse nedsætter din risiko for at få livmoderhalskræft

Celleforandringer er ikke kræft. Men de kan være forstadier, der kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvis de ikke bliver behandlet. Derfor er det vigtigt at finde og fjerne celleforandringerne, før de udvikler sig til kræft.

Hvis du tager imod tilbuddet om at blive undersøgt regelmæssigt, kan du nedsætte din risiko for at få livmoderhalskræft.

Hvis du vil undersøges eller er i tvivl

Ring og bestil tid hos din praktiserende læge, hvis du gerne vil undersøges. Du skal aftale med lægen, hvordan du får svar på prøven.

Hvis du har spørgsmål eller er i tvivl, kan du på bagsiden af brevet læse svarene på en række spørgsmål om undersøgelsen. Du kan også tale med lægen og læse mere på www.xxxxxx.dk

Venlig hilsen

Skabelon for bagsiden

En række spørgsmål og svar

Behøver jeg blive undersøgt, når jeg føler mig sund og rask?

Ja. Man kan ikke selv mærke, om man har celleforandringer.

Da jeg blev undersøgt sidst, var prøven var normal. Behøver jeg allerede blive undersøgt igen?

Ja. Det gælder om at finde celleforandringerne, inden de bliver til kræft. Derfor er det vigtigt at blive undersøgt regelmæssigt – også selvom sidste prøve var normal.

Skal jeg undersøges, hvis jeg er gravid?

Cellerne i livmoderhalsen ser anderledes ud under en graviditet. Hvis du er gravid, skal du vente med at blive undersøgt til et par måneder efter fødslen.

Gør det ondt at få taget en celleprøve fra livmoderhalsen?

Det er forskelligt fra kvinde til kvinde, hvordan det opleves at få taget en celleprøve. Nogle mærker ikke noget, mens andre synes, det føles ubehageligt.

Behøver jeg at blive undersøgt, når jeg ikke er ældre, end jeg er?

Ja. Livmoderhalskræft rammer både yngre og ældre kvinder. Halvdelen af de kvinder, der får livmoderhalskræft, er under 50 år.

Hvad sker der, hvis jeg har celleforandringer?

Der findes forskellige grader af celleforandringer. Nogle kræver behandling, andre holder man øje med. Derfor skal du undersøges nærmere hos din læge eller en gynækolog.

Hvad nu, hvis jeg ikke tør få lavet undersøgelsen, fordi jeg er bange for at have kræft?

Nogle kvinder bliver meget forskrækkede, hvis de har celleforandringer. Men det er vigtigt at huske, at celleforandringer ikke er kræft, og at de kan fjernes, før de udvikler sig.

Hvorfor er der et tilbud til kvinder om at blive undersøgt for celleforandringer?

Fordi celleforandringer kan opdages ved screening, og dermed kan livmoderhalskræft forebygges.

Kan jeg være syg, selv om prøven er normal?

Ingen prøver er 100 procent sikre. Hvis du får symptomer fra underlivet mellem undersøgelserne, skal du altid gå til lægen.

Skal jeg undersøges, hvis jeg er vaccineret mod livmoderhalskræft?

Ja, det er vigtigt at få taget en celleprøve, selv om man er vaccineret. Vaccinen dækker ikke alle de typer HPV-virus, som er årsag til livmoderhalskræft.

Hvis du ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, kan du framelde dig på www.framelding.dk ved brug af Tast-selv-koden.

Bilag 2. Amternes/H:S' praksis ultimo 2006

Amternes/H:S' praksis vedrørende screening for livmoderhalskræft er beskrevet i MTV-rapporten fra 2005 om væskebaseret teknik og udstrykningsteknik. I tabellerne 2.1, 2.2, 2.3 og 2.4 er resultaterne opdateret ultimo 2006.

Prøvetagningsteknik

Tabel 2.1. Oversigt over, hvilke redskaber der blev anvendt i screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i amterne og H:S ultimo 2006

Amt	Der anvendes træspatel og cytobørste	Der anvendes plastikspatel og cytobørste	Der anvendes cytobørste alene	Der anvendes kombibørste	Anden metode anvendes
Bornholms Regionskommune	x				
Frederiksborg Amt				x	
Fyns Amt		x			
H:S				x	
Københavns Amt		x			
Nordjyllands Amt	x				
Ribe Amt				x	
Ringkøbing Amt	x				
Roskilde Amt	x				
Storstrøms Amt	x				
Sønderjyllands Amt				x	
Vejle Amt		x			
Vestsjællands Amt	x				
Viborg Amt			x		
Århus Amt	x				

Præpareringsteknik

Tabel 2.2. Amternes og H:S' praksis vedrørende udstrykningsteknik (UST) og væskebaseret teknik (VBT) anvendt i screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft ultimo 2006

Amt	UST	VBT	UST og VBT	Anvendt VBT-teknik	VBT-teknik indført i år
Bornholms Regionskommune	x				
Frederiksborg Amt		x		TriPath	2004
Fyns Amt		x		Cytec	2001
H:S		x		TriPath	2002
Københavns Amt	x				
Nordjyllands Amt	x				
Ribe Amt		x		TriPath	2006
Ringkøbing Amt	x				
Roskilde Amt	x				
Storstrøms Amt	x				
Sønderjyllands Amt		x		TriPath	2006
Vejle Amt		x		Cytec	2005
Vestsjællands Amt	x				
Viborg Amt			x	Cytec	2004
Århus Amt	x				

VBT (SurePath fra TriPath)

Ved denne teknik er cellemateriale inklusiv børste fikseret i en beholder med ethanolholdig væske. TriPath har en fuldautomatisk præpareringsmaskine, PrepStain, som både overfører og farver cellematerialet i samme arbejdsproces. PrepStain maskinen har en kapacitet på 48 prøver i timen. Dette svarer til en dagsproduktion på 240 prøver på 5 timer eller 288 prøver på 6 timer.

Ved præpareringen rystes beholderne på en automatisk ryster, så alt materiale fra prøvetagningsbørsten (epitelceller, blod og slim) frigøres. Centrifugering udføres af to omgange, der bevirker, at udelukkende epitelceller overføres i et tyndt lag med en diameter på 12 mm på coatede objektglas. Herefter maskinfarves præparaterne efter Papanicolaous metode, hvorefter dækglass monteres.

VBT (ThinPrep fra Cytec)

Ved denne teknik er cellematerialet fikseret i en beholder med methanolholdig væske. Cytec har to præpareringsmaskiner, ThinPrep 2000, som er halvautomatisk med fremstilling af en prøve ad gangen, og ThinPrep 3000, som er fuldautomatisk med kapacitet til 80 prøver ad gangen.

Ved præpareringen rystes beholderne, hvorved slim og blod findeles, og materialet opblandes. Væsken suges herefter ved hjælp af undertryk gennem et filter med dannelse af et tyndt cellelag, der overføres til et objektglas, som er 20 mm cirkulært område. Glasset maskinfarves nu efter modificeret Papanicolaou-metode og monteres med dækglass. Døgnproduktionen er ca. 320 prøver.

Computerassisteret og guidet mikroskopi

Tabel 2.3 Amternes og H:S' praksis vedrørende computerassisteret mikroskopi ultimo 2006

Amt	Computer-assisteret teknik anvendes ikke	Computer-assisteret teknik anvendes	Navn på computer-assisteret teknik, der anvendes	Computer-assisteret teknik indført i år
Bornholms Regionskommune	x			
Frederiksborg Amt		x	TriPath FocalPoint + SlideWizard	2005
Fyns Amt		x	Cytec Imaging System	2005
H:S		x	TriPath FocalPoint + SlideWizard	1999 2006
Københavns Amt		x	TriPath FocalPoint + SlideWizard	2006
Nordjyllands Amt		x	TriPath FocalPoint + SlideWizard	2006
Ribe Amt	x			
Ringkøbing Amt	x			
Roskilde Amt	x			
Storstrøms Amt	x			
Sønderjyllands Amt		x	TriPath FocalPoint + SlideWizard	2006
Vejle Amt	x			
Vestsjællands Amt	x			
Viborg Amt	x			
Århus Amt	x			

TriPath

TriPaths FocalPoint system er FDA godkendt til at scanne celleprøver både ved UST og VBT. Maximalt 25 pct. af celleprøverne kan besvares/arkiveres direkte som normale uden manuel mikroskopi.

Ved Tripaths computerguidet SlideWizard system bliver celleprøverne scannet med FocalPoint som ovenfor beskrevet. De resterende 75 pct. af prøverne har Focal Point automatisk markeret med 15 synsfelter, som er lagret i databasen ved hjælp af x- og y-koordinater. Et mikroskop forbundet til FocalPoint computerens database eller et satellit-review-mikroskop placeret i et andet laboratorium fører automatisk cytobioanalytikerne gennem de 15 synsfelter, som repræsenterer prøvens mest afvigende celleforandringer.

TriPath har i 2006 ansøgt FDA om godkendelse af SlideWizard i forbindelse med VBT. FDA er den amerikanske Food and Drug Administration.

Cytec

Ved Cytec's (ThinPrep ImagingSystem) system (FDA godkendt) kan kun anvendes VBT celleprøver. Ingen celleprøver frasorteres (bortset fra de teknisk uegnede), men i alle prøverne markeres 22 synsfelter, som er lagret elektronisk ved hjælp af x- og y-koordinater. Review/mikroskopering af prøverne kan enten foregå ved et mikroskop forbundet direkte til computerens database eller ved et satellit-review-mikroskop placeret i et andet laboratorium. Cytobioanalytikerens føres automatisk igennem punkterne/synsfelterne, som repræsenterer prøvens mest afvigende celleforandringer.

Test for human papillomavirus (HPV)

Tabel 2.4. Amternes/H:S praksis vedrørende HPV-test i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft ultimo 2006

Amt	Der anvendes HPV-test	Der anvendes ikke HPV-test	Der er planer om at indføre HPV-test	Ved hvilke diagnoser anvendes/forventes HPV-test anvendt	Hvilken HPV-test anvendes/forventes anvendt
Bornholms Regionskommune		x			
Frederiksborg Amt			x	Atypiske celler 30 år eller derover	DNA Hybrid Capture 2
Fyns Amt			x	Atypiske celler 30 år eller derover	DNA PCR
H:S	x			Atypiske celler 30 år eller derover	DNA Hybrid Capture 2 2005
Københavns Amt	x			Atypiske celler	RNA Prepect HPV-Proofer 2006
Nordjyllands Amt		x			
Ribe Amt			x	Atypiske celler 30 år eller derover	DNA PCR
Ringkøbing Amt		x			
Roskilde Amt		x			
Storstrøms Amt			x	Atypiske celler 30 år eller derover	DNA PCR
Sønderjyllands Amt			x	Atypiske celler 30 år eller derover	DNA PCR
Vejle Amt			x	Atypiske celler 30 år eller derover	DNA PCR
Vestsjællands Amt		x			
Viborg Amt		x			
Århus Amt		x			

Der anvendes i Danmark to HPV-test i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, nemlig in situ hybridisering DNA-test og polymerase kædereaktion RNA-test. Desuden anvendes på Statens Serum Institut polymerase kædereaktion DNA-test.

In situ hybridisering DNA- test

Hybrid Capture 2 er et standardiseret kit fra Digene (Digene Corp., Gaithersburg, Maryland, USA), som er FDA godkendt til primær screening for livmoderhalskræft i kombination med cytologi hos kvinder over 30 år. Påvisning af HPV-DNA giver et lyssignal, hvis intensitet er relateret til mængden af virus. Analysen viser, om en eller flere af de onkogene HPV-typer 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 eller 68 er til stede. Analysen kan ikke typebestemme det enkelte virus. Bortset fra de typer, som testen er beregnet til at påvise, kan testen også påvise andre HPV-typer, som krydshybridiserer med probens HPV-typer. Krydsreaktion med andre onkogene HPV-typer kan være en diagnostisk fordel, mens krydsreaktion med benigne HPV-typer medfører nedsat specificitet.

Polymerase kædereaktion RNA-test

Prelect HPV-Proof er et standardiseret kommercielt kit fra Norchip (Norchip A/S, Klokkastua, Norge), som er EC godkendt i Europa, men ikke FDA godkendt. HPV-Proof analyserer om der er E6 mRNA fra HPV type 16 og/eller E7 mRNA fra HPV typerne 18, 31, 33 og 45 til stede. Metoden typebestemmer positive prøver, også selvom prøven indeholder multiple typer.

Polymerase kædereaktion DNA-test

HPV Microarray fra Genomica (Genomica S.A.U., Madrid, Spanien) er et standardiseret kommercielt kit, som bygger på amplifikation af L1-regionen af HPV-virus. Metoden er CE godkendt i Europa, men ikke FDA godkendt. Microarrayet er akkrediteret af DANAK efter ISO 17025. Der analyseres for 18 onkogene HPV-typer: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 samt 17 andre HPV-typer: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85, 89. Metoden typebestemmer positive prøver, også selvom prøven indeholder multiple typer.

Bilag 3. Antal celleprøver fra livmoderhalsen fordelt på undersøgelsessted

Tabel 3.1. Amternes/H:S praksis vedrørende undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen på patologiafdelingerne og hos privatpraktiserende patologer 2006

Amt	Antal privat-laboratorier*	Antal undersøgelser i privatpraksis**	Patologiafdeling	Antal undersøgelser per patologiafdeling
Bornholms Regionskommune	0	0	Ingen, sender til Bispebjerg	0
Frederiksborg Amt	1	8	Hillerød	32.402
Fyns Amt			Odense	33.036
H:S	1	1.187	Rigshospitalet	7.107
			Bispebjerg	3.502
			Hvidovre	57.283
Københavns Amt	11	28.266***	Herlev	30.429
Nordjyllands Amt	0	39	Aalborg	41.007
			Hjørring	5.328
Ribe Amt	0	2	Esbjerg	16.346
Ringkøbing Amt	0	81	Holstebro	19.823
Roskilde Amt	0	412	Roskilde	18.955
Storstrøms Amt	0	203	Næstved	15.514
Sønderjyllands Amt	0	12	Sønderborg	22.138
Vejle Amt	2	17	Vejle	27.829
Vestsjællands Amt	0	366	Slagelse	21.929
Viborg Amt	0	7	Skive	17.308
Århus Amt	3	25	Århus	33.638
			Randers	21.225

*Tallene er opgjort på laboratoriernes adresse

** Tallene er opgjort på kvindernes adresse

*** Da Københavns Amt i januar 2006 udvidede aldersintervallet for screening for livmoderhalskræft fra 25-45 år til 23-59 år, så forventes det totale antal celleprøver i patologi-praksis at blive reduceret med fuld effekt i 2007.

Bilag 4. Amternes/H:S' kodepraksis

For at belyse amternes/H:S' kodepraksis blev der foretaget søgninger på diagnose-data indberettet til Patologidatabanken. Alle søgninger blev foretaget på rekvisitionsniveau i 2006. Når det drejer sig om celleprøver fra livmoderhalsen, er der sjældent mere end et materiale (en celleprøve) per rekvisition. Da ikke alle amter kan adskille celleprøver fra screeningsprogrammerne og andre celleprøver fra livmoderhalsen, blev der søgt på alle celleprøver fra livmoderhalsen besvaret af patologiafdelingerne i de forskellige amter/H:S. Data inkluderer ikke privatpraksis i patologi.

I tabel 4.1 over diagnosefordeling blev der først søgt på celleprøver med de sværeste forandringer, og af resten af celleprøverne blev der igen søgt på celleprøver med de nu sværeste forandringer osv. En celleprøve indgik således kun én gang i tabellen. Tabel 4.1 viser, at de fleste afdelinger i 2006 har anvendt cytologidiagnoser, der svarer til en modificeret WHO histologiklassifikation, mens Hvidovre og Hillerød anvender en anden klassifikation. Dette kan forklare antallet af diagnosen atypi og let dysplasi på disse to afdelinger. Der er endvidere forskel på, hvordan afdelingerne koder HPV-forandringer. Nogle afdelinger koder sammen med let dysplasi, nogle sammen med atypi og andre afdelinger som selvstændig kode.

Tabel 4.2 samler informationerne fra tabel 4.1 og rubricerer diagnoserne efter Bethesda-klassifikationen.

Tabel 4.3 viser årsager til, at en celleprøve blev kaldt uegnet. Søgningen er foretaget efter princippet, at der først blev søgt på diagnosen i første kolonne, derefter af resten af celleprøverne på diagnosen i anden kolonne osv. En celleprøve indgik således kun én gang i tabellen. For at kunne sammenligne patologiafdelingernes kodepraksis med hensyn til uegnede prøver blev det undersøgt, om nogle af de samme diagnoser, som indgik i at beskrive årsag til, at en celleprøve blev betegnet som uegnet, også i nogle tilfælde blev brugt sammen med en normal diagnose. Disse tal er angivet med kursiv i tabel 4.3.

Søgeprofil for tabel 4.1 og 4.2 er vist i tabel 4.4. For de uegnede diagnoser i tabel 4.3 er anvendt søgeprofil som angivet i tabel 4.5. I tabel 4.3 er de uegnede diagnoser for overskuelighedens skyld samlet i overordnede grupper.

Tabel 4.1 Antal celleprøver fra livmoderhalsen. Patologiafdelingernes diagnosefordeling 2006*

Patologiafdeling	Total	Kar- ci- nom	Malign. su- spek- te	Plano cis	Adeno cis	Cis NOS	Svær dys- plasi	Mode- rat dys- plasi	Let dys- plasi	Dys- plasi NOS	Atypi plade- epitel	Atypi cylin- der- epitel	Atypisk Meta- plasi	Atypi NOS	HPV alene	Normal	Uegnede	Andet
Rigshospitalet	7.107	1	3	7	0	1	15	23	53	33	0	5	0	168	18	6.328	451	1
Bispebjerg	3.502	1	4	3	0	2	6	2	9	10	0	0	0	21	3	3.316	125	
Hvidovre	57.283	1	1.396	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.990	322	53.311	263	
Herlev	30.429	8	1	56	14	12	50	40	132	128	160	33	5	282	0	26.656	2.852	0
Hillerød	32.402	6	544	2	0	0	0	1	11	1	0	28	0	1.093	0	30.604	110	2
Roskilde	18.955	0	1	8	2	0	18	6	19	189	1	24	0	219	2	17.997	469	
Slagelse	21.929	1	0	65	1	0	15	0	0	206	0	0	0	225	9	18.755	2.651	1
Næstved	15.514	11	5	14	2	3	53	63	125	117	0	4	0	331	0	13.219	1.566	1
Odense	33.036	3	0	8	4	0	52	99	78	103	0	25	0	840	69	30.718	1.037	
Sønderborg	22.138	3	6	12	0	36	94	141	238	147	0	8	0	332	32	20.621	467	1
Esbjerg	16.346	3	2	42	3	7	9	10	45	110	0	0	0	247	39	14.424	1.402	3
Vejle	27.829	8	4	2	11	12	78	128	101	105	0	60	0	474	463	25.562	815	6
Holstebro	19.823	3	0	22	1	0	47	24	72	101	0	13	0	153	117	19.019	248	3
Århus	33.638	26	2	3	20	55	222	424	466	378	4	50	197	812	451	28.792	1.728	8
Randers	21.225	7	12	0	14	25	117	70	38	159	0	26	20	514	150	19.004	1.063	6
Skive	17.308	3	2	12	9	0	45	108	494	74	1	20	7	501	101	14.957	972	2
Aalborg	41.007	20	1	97	18	0	105	245	522	39	0	0	92	394	296	38.547	628	3
Hjørring	5.328	16	2	24	11	1	41	31	56	64	21	3	13	81	52	4.788	113	11
	424.799	121	1.985	377	110	154	967	1.415	2.459	1.964	187	299	334	8.677	2.124	386.618	16.960	48

* Det er ikke muligt på det foreliggende at kommentere afdelingernes forskellige diagnosefordeling, som delvis kan skyldes, at nogle afdelinger ikke har screeningsprogrammer.

Tabel 4.2 Patologiafdelingernes diagnosefordeling for celleprøver fra livmoderhalsen efter Bethesda 2006*

Patologiafdeling	Total	HSIL/AIS/ Karcinom	Procent HSIL/AIS/ Karcinom	LSIL	Procent LSIL	ASC/AGC	Procent ASC/AGC	Normale	Procent normale	Uegnede	Procent uegne- de
Rigshospitalet	7.107	83	1,2	71	1,0	173	2,4	6.328	89,0	451	6,3
Bispebjerg	3.502	28	0,8	12	0,3	21	0,6	3.316	94,7	125	3,6
Hvidovre	57.283	1.397	2,4	322	0,6	1.990	3,5	53.311	93,1	263	0,5
Herlev	30.429	309	1,0	132	0,4	480	1,6	26.656	87,6	2.852	9,4
Hillerød	32.402	554	1,7	11	0,0	1.121	3,5	30.604	94,5	110	0,3
Roskilde	18.955	224	1,2	21	0,1	244	1,3	17.997	94,9	469	2,5
Slagelse	21.929	288	1,3	9	0,0	225	1,0	18.755	85,5	2.651	12,1
Næstved	15.514	268	1,7	125	0,8	335	2,2	13.219	85,2	1.566	10,1
Odense	33.036	269	0,8	147	0,4	865	2,6	30.718	93,0	1.037	3,1
Sønderborg	22.138	439	2,0	270	1,2	340	1,5	20.621	93,1	467	2,1
Esbjerg	16.346	186	1,1	84	0,5	247	1,5	14.424	88,2	1.402	8,6
Vejle	27.829	348	1,3	564	2,0	534	1,9	25.562	91,9	815	2,9
Holstebro	19.823	198	1,0	189	1,0	166	0,8	19.019	95,9	248	1,3
Århus	33.638	1.130	3,4	917	2,7	1.063	3,2	28.792	85,6	1.728	5,1
Randers	21.225	404	1,9	188	0,9	560	2,6	19.004	89,5	1.063	5,0
Skive	17.308	253	1,5	595	3,4	529	3,1	14.957	86,4	972	5,6
Aalborg	41.007	525	1,3	818	2,0	486	1,2	38.547	94,0	628	1,5
Hjørring	5.328	190	3,6	108	2,0	118	2,2	4.788	89,9	113	2,1
Total	424.799	7.093	1,7	4.583	1,1	9.497	2,2	386.618	91,0	16.960	4,0

* Det er ikke muligt på det foreliggende at kommentere afdelingernes forskellige diagnosefordeling, som delvis kan skyldes, at nogle afdelinger ikke har screeningsprogrammer.

Tabel 4.3 Patologiafdelingernes uegnede celleprøver fordelt på årsag til, at celleprøven kaldes uegnet 2006*

	Total antal uegnede	Material gået tabt	For lidt materiale	Materiale med for få pladeepitelceller		Materiale med for få endocervikale celler		Inflammation		Autolyse/blødning		Teknisk dårligt		Uegnet/mindre egnet	
		Uegnede	Uegnede	Uegnede	Normale	Uegnede	Normale	Uegnede	Normale	Uegnede	Normale	Uegnede	Normale	Uegnede	Normale
Rigshospitalet	451	18	107	77	1	1	513	43	138	126	21	52	1	27	1
Bispebjerg	125	6	41	0	0	0	318	19	37	22	10	37	0	0	0
Hvidovre	263	18	95	51	0	5	4356	6	0	4	0	0	0	84	1
Herlev	2.852	2	186	414	2	1.774	41	70	207	249	316	152	22	5	0
Hillerød	110	2	70	0	0	3	2721	13	202	10	13	4	0	8	1
Roskilde	469	25	0	1	0	2	1315	39	177	61	90	50	0	291	0
Slagelse	2.651	68	149	593	0	1.423	18	2	4.123	196	3.830	6	1	214	1
Næstved	1.566	41	77	38	0	1.174	7	85	1.575	95	367	29	44	27	0
Odense	1.037	7	285	0	0	590	531	14	138	62	295	76	188	3	3
Sønderborg	467	362	64	9	4	0	1039	14	135	10	967	1	1	7	0
Esbjerg	1.402	0	99	0	0	871	60	43	394	9	5	6	0	374	34
Vejle	815	0	187	0	0	143	834	185	1.262	11	282	268	50	21	0
Holstebro	248	5	81	5	0	16	996	36	68	77	58	26	7	2	1
Århus	1.728	0	155	208	267	1.112	1249	83	6.740	81	1.153	54	287	35	0
Randers	1.063	7	223	357	623	326	503	35	743	67	478	9	2	39	0
Skive	972	13	96	1	0	709	19	24	206	6	6	3	39	120	3
Aalborg	628	0	138	0	0	254	718	0	1	0	0	0	9	236	122
Hjørring	113	0	7	0	1	4	283	3	0	5	1	2	7	92	111
Total	16.960	574	2.060	1.754	898	8.407	15.521	714	16.146	1.091	7.892	775	658	1.585	278

* Kolonnerne med kursiv angiver antal gange de samme diagnoser er anvendt ved normale celleprøver.

Tabel 4.4 Søgeprofil for diagnosefordeling

	Bethesda Tabel 4.2	WHO Tabel 4.1	
1. kolonne	Karcinom/ HSIL/ AIS	Karcinom	M8 . . .3: malignitet NOS
2. kolonne		Malignitetssuspekte	M69702: suspekte celler M69703: stærkt suspekte celler M69760: malignitetssuspekte celler
3. kolonne		Planocellulært karcinom in situ	M80702: planocellulært karcinom in situ M80732: planocellulært karcinom in situ, småcellet M80762: planocellulært karcinom in situ med tvivlsom stromainvasion M80812: Bowens sygdom
4. kolonne		Adenokarcinom in situ	M81402: adenokarcinom in situ
5. kolonne		Karcinom in situ NOS	M8 . . .2: karcinom in situ NOS
6. kolonne		Svær dysplasi	M74c. 9: svær dysplasi NOS
7. kolonne		Moderat dysplasi	M74b. 9: moderat dysplasi NOS
8. kolonne	LSIL	Let dysplasi	M74a. 9: let dysplasi NOS
9. kolonne	HSIL	Dysplasi NOS	M74. . 9: dysplasi NOS
10. kolonne	Atypi	Atypi pladeepitel	M69711: atypisk pladeepitel
11. kolonne		Atypisk cylinderepitel	M69712: atypisk cylinderepitel
12. kolonne		Atypisk metaplastisk epitel	M73005: atypisk metaplastisk epitel
13. kolonne		Atypi NOS	M69700: atypi NOS
14. kolonne	LSIL	HPV	M69790: koilocytose M76700: kondylom
15. kolonne	Normal	Normal	M00100: normalt væv M00120: normale celler M01111: uspecifik reaktiv forandring M02561: abnorm forekomst af normale celler M09450: ingen tegn på malignitet M09462: ingen malignitetssuspekte celler M09463: ingen maligne celler M09460: ingen tumorceller M11600: stråleforandring M58000: atrofi M69520: skumceller M72600: hyperkeratose M73000: metaplasi M74030: parakeratose
16. kolonne	Uegnet	Uegnet	M09010: materiale uegnet til diagnostisk vurdering M09011: materiale mindre egnet til diagnostisk vurdering M09013: materialet ikke sikkert repræ- sentativt M09014: materialet ikke repræsentativt M09015: blodigt materiale M09016: materiale af teknisk dårlig kvalitet M09017: materiale med kraftig bakterie- flora M09018: materialet uden pladeepitel- celler M09019: materialet med for få endocer- vikale celler M09000: for lidt materiale til diagnostisk vurdering M09100: intet væv modtaget M09140: glasset knust ved modtagelsen M09150: materialet gået tabt under

præparationen
M0901X: cellefattigt materiale
M0901Y: acellulært materiale
M30610: eksplorationscreme
M37000: blødning
M54310: autolyse
M69780: inflammationsbetinget celleforandring

Tabel 4.5 Søgeprofil for uegnede celleprøver baggrund for tabel 4.3

1. kolonne	Materialet gået tabt	M09100: intet væv modtaget M09140: glasset knus ved modtagelsen M09150: materialet gået tabt under præparationen
2. kolonne	For lidt materiale	M09000: for lidt materiale til diagnostisk vurdering M0901Y: acellulært materiale M0901X: cellefattigt materiale M09014: materialet ikke repræsentativt
3. kolonne	Materiale med for få pladeepitelceller	M09018: materiale med for få pladeepitelceller
4. kolonne	Materialet uden endocervikale celler	M09019: materialet med for få endocervikale celler
5. kolonne	Inflammation	M09017: materiale med kraftig bakterieflora M4....: inflammation NOS M69780: inflammationsbetinget celleforandring
6. kolonne	Autolyse/ blødning	M54310: autolyse M37000: blødning M09015: blodigt materiale
6. kolonne	Teknisk dårligt	M30610: eksplorationscreme M09016: materiale af teknisk dårlig kvalitet
8. kolonne	Uegnet NOS/mindre egnet	M09011: materialet mindre egnet til diagnostisk vurdering M09013: materialet ikke sikkert repræsentativt M09010: materialet uegnet til diagnostisk vurdering

Bilag 5. Bethesda-klassifikation 2001

Egnede/uegnede celleprøver

Egnet celleprøve

Kriterier for egnet celleprøve:

- Korrekt mærket prøve og rekvisition
- 8.000-12.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved konventionel cytologi (UST) og mindst 5.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved væskebaseret cytologi (VBT)
- Mindst 25 pct. af pladeepitelcellerne skal kunne vurderes og må ikke være dækket af for eksempel blod, leukocytter etc. eller sløret af udtørningsartefakter

Følgende skal kodes vedrørende prøvens kvalitet, uanset diagnose:

- 50-75 pct. af pladeepitelcellerne dækket af blod, leukocytter etc. eller sløret af inflammation eller udtørningsartefakter
- Manglende repræsentation af transformationszonen svarende til mindre end 10 velbevarede cylinderepitelceller eller metaplastiske pladeepitelceller. Det skal understreges, at manglende repræsentation af transformationszonen ikke medfører, at en screeningsprøve kaldes uegnet

Uegnet celleprøve

Kriterier for en uegnet celleprøve fra livmoderhalsen i screeningsprogrammet:

- Ikke korrekt mærket prøve og rekvisition
- Mindre end 8.000-12.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved konventionel cytologi (UST) og mindre end 5.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved væskebaseret cytologi (VBT)
- Mere end 75 pct. af pladeepitelcellerne dækket af for eksempel blod, leukocytter etc. eller sløret af udtørningsartefakter

Kriterier for celleprøve fra livmoderhalsen taget som led i dysplasiudredning:

- Anvendes cytobrush tillige med portiobiopsier som led i udredning af celleforandringer kræves her indhold af mindst 10 velbevarede endocervikale celler (cylinderepitel eller metaplastiske pladeepitelceller) for at være egnet. Ellers uegnet

Kriterier for celleprøve fra livmoderhalsen taget som led i kontrolforløb:

- Det anbefales, at celleprøver fra livmoderhalsen anvendt som led i et kontrolforløb bør indeholde repræsentation af transformationszonen i form af

mindst 10 velbevarede endocervikale celler (cylinderepitel eller metaplastiske pladeepitelceller) for at være egnet. Ellers uegnet

Celleprøve fra livmoderhalsen med indhold af abnorme celler (\geq atypiske celler) må aldrig, uanset øvrige celleforhold, kaldes uegnede

Abnorme celleprøver – forklaring af forkortelser

ASC (atypical squamous cells)

Diagnosen ASC, på dansk atypiske pladeepitelceller, inddeles i to kategorier ASCUS og ASCH.

ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)

Diagnosen ASCUS, på dansk atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning, dækker over pladeepitelcelleforandringer med minimale kernestrukturforandringer og let øget kernecytoplasmaratio.

ASCH (atypical squamous cells cannot exclude high-grade intraepithelial lesion, HSIL)

Diagnosen ASCH, på dansk atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL, dækker over celleforandringer, som giver mistanke om en svær præmalign forandring, men i øvrigt ikke kan karakteriseres nærmere. Diagnosen bør være relativ sjælden og bør højst udgøre 10 pct. af ASC diagnoseerne.

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)

Diagnosen LSIL, på dansk let grad af pladeepitelforandring (tidligere HPV/let dysplasi), skyldes, som beskrevet i afsnittet om naturhistorien for livmoderhalskræft, oftest infektion med HPV. Diagnosen dækker over pladeepitelcelleforandringer, hvor kernen er mere end tre gange arealet af en normal intermediær cellekerne. Der ses desuden lette kernestrukturforandringer. Koilocytose med kerneatypi er inkluderet i LSIL gruppen, også selvom kernen ikke er mere end tre gange arealet af en normal intermediær cellekerne.

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)

Diagnosen HSIL, på dansk svær grad af pladeepitelforandring (tidligere moderat dysplasi/svær dysplasi/ planocellulær karcinom in situ), dækker over svære pladeepitelcelleforandringer med øget kernecytoplasmaratio og kernestrukturforandringer med hyperkromasi.

SCC (Squamous cell carcinoma)

Diagnosen SCC, på dansk planocellulært karcinom (en invasiv epitelial neoplasi), kan i realiteten ikke stilles på en cytologisk prøve, men fordrer en vævsprøve. Der er imidlertid cytologiske forandringer, som med stor sandsynlighed peger i retning af invasion: kernestrukturforandringer med groft uregelmæssigt fordelt kromation, evt. makronucleoler, haletudseceller i forbindelse med tumornekrose og lignende.

AGC (atypical glandular cells)

Diagnosen AGC, på dansk atypiske cylinderepitelceller, dækker over atypiske cylinderepitelcelleforandringer, hvor kernen er tre til fire gange større end en normal cylinderepitelcelle. Der er kun lette kernestrukturforandringer.

AIS (adenocarcinoma in situ)

Diagnosen AIS, på dansk adenokarcinom in situ, dækker over svære celleforandringer af endocervikalt cylinderepitel karakteriseret ved kerneforstørrelse, hyperkromasi, pseudolagdeling og mitoser.

Adenocarcinoma

Diagnosen adenocarcinoma på dansk adenokarcinom kan i realiteten ikke stilles på en cytologisk prøve, men fordrer en vævsprøve. Der er imidlertid cytologiske forandringer, som med stor sandsynlighed peger i retning af invasion: cylindroide celler med kernestrukturforandringer med groft uregelmæssigt fordelt kromation, makronucleoler, tumornekrose og lignende. Om muligt angives det, om der er tale om adenokarcinomceller fra endocervix eller adenokarcinomceller fra endometriet.

Karcinom NOS

Diagnosen karcinom NOS dækker over epitelcelleforandringer med cytologiske tegn på invasiv vækst: nekrotisk tumordiatese, makronucleoli, syncytiale celleagregater og lignende, hvor cellerne ikke yderligere kan klassificeres som enten af planocellulær eller adenokarcinomtype.

Maligne tumorceller

Diagnosen maligne tumorceller dækker over forandringer med cytologiske tegn på invasiv vækst: nekrotisk tumordiatese, makronucleoli og lignende, men hvor cellerne i øvrigt ikke kan subklassificeres.

Bilag 6. SNOMED kodning

Celleprøver fra livmoderhalsen klassificeres og kodes efter Bethesda-klassifikationen 2001 (anbefalet af WHO 2006). Nedenfor ses en oversigt over obligatoriske koder, supplerende koder samt koder for opfølgning. Den obligatoriske kodning er et kodesæt af henholdsvis en topografikode (T) og en morfologikode (M), som alle celleprøver skal have. De supplerende koder anvendes kun, hvor yderligere kodning kvalificerer hoveddiagnosen. Det anbefales dog altid at angive koder for, hvorfor en celleprøve fra livmoderhalsen er uegnet.

Tabel 6.1 Obligatorisk T-kode

T-Kode*	Materiale
T8X310	Cytologi, cervix
Andre T-koder	Materiale
T8X210	Cytologi, vagina
T8X320	Cytologi, endocervix

Ovenstående T-koder kombineres altid med en af nedenstående M-koder fra en af boksene "uegnet materiale", "egnet materiale med normale celler" eller "abnorme celler". Til disse M-koder kan føjes supplerende koder.

Tabel 6.2 Obligatorisk kode for uegnet materiale

M-Kode	Uegnet materiale
M09010	Materialet uegnet til diagnostisk vurdering

Husk, der skal altid tilføjes SNOMED kode, der angiver årsagen, se supplerende M-koder for uegnet materiale.

Tabel 6.3 Obligatoriske koder for normalt egnet materiale

M-kode	Egnet materiale med normale celler
M00120	Normale celler
M00121	Normale celler, ingen endocervikale eller metaplastiske celler
M00122	Normale celler, 50-75 pct. af epitelcellerne kan ikke vurderes

Tabel 6.4 Obligatoriske koder for abnorme celler

M-kode	Abnorme celler
M67010	ASCH - atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL
M67014	ASCUS - atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning
M67016	LSIL - let grad af pladeepitelforandring*
M67017	HSIL - svær grad af pladeepitelforandring**
M67020	AGC - atypiske cylinderepitelceller
M80703	Planocellulært karcinom
M81402	Adenokarcinom in situ
M81403	Adenokarcinom
M80103	Karcinom
M80013	Maligne tumorceller

* erstatter let dysplasi/HPV samt kondylom

** erstatter moderat og svær dysplasi samt planocellulær karcinom in situ

Tabel 6.5. M-koder, supplerende koder. Følgende koder kan anvendes til nærmere beskrivelse af celleprøven

Materialet gået tabt	M09070: intet materiale identificeret M09100: intet materiale modtaget M09140: glasset knus ved modtagelsen M09150: materialet gået tabt under præparationen
For lidt materiale	M09000: for lidt materiale til diagnostisk vurdering M09018: materiale med for få pladeepitelceller M09019: materialet med for få endocervikale celler
Inflammation/ autolyse/ blødning	M09017: materiale med kraftig bakterieflora M54310: autolyse M09015: blodigt materiale M40000: inflammation M69780: inflammationsbetinget celleforandring
Teknisk dårligt	M30610: eksplorationscreme M09016: materiale af teknisk dårlig kvalitet
Benigne/reaktive forandringer	M01111: uspecifik reaktiv forandring M02561: abnorm forekomst af normale celler (f.eks. endometrieceller) M11600: stråleforandring M11610: kemoterapiforandring M72600: hyperkeratose M74030: parakeratose M58000: atrofi
Adenokarcinom	M80015: adenokarcinomceller af endometrioid type M81403: adenokarcinom +ÆF5122 endocervikal type

Tabel 6.6 P-koder og Æ-koder for diagnoseændring

P30700	Revision af præparat fra egen patologisk-anatomisk afdeling
ÆD2031	Diagnose opretholdt
ÆD2032	Diagnose ændret

Tabel 6.7 Æ-koder for framelding og opfølgning

ÆAA030	Frameldes screening for livmoderhalskræft*
ÆAA004	Cytologisk kontrol om 6 måneder tilrådes
ÆAA021	Cytologisk kontrol om 2-4 måneder tilrådes
ÆAA017	Fortsat specialcytologisk kontrol ikke indiceret
ÆAA018	Cytologisk kontrol om 1 år tilrådes
ÆAA0X1	Cytologisk kontrol om 3 måneder efter lokal østrogenbehandling tilrådes
ÆAAX15	Gynækologisk specialundersøgelse inden for 3 måneder tilrådes
ÆYYY70	Utilstrækkelige kliniske oplysninger

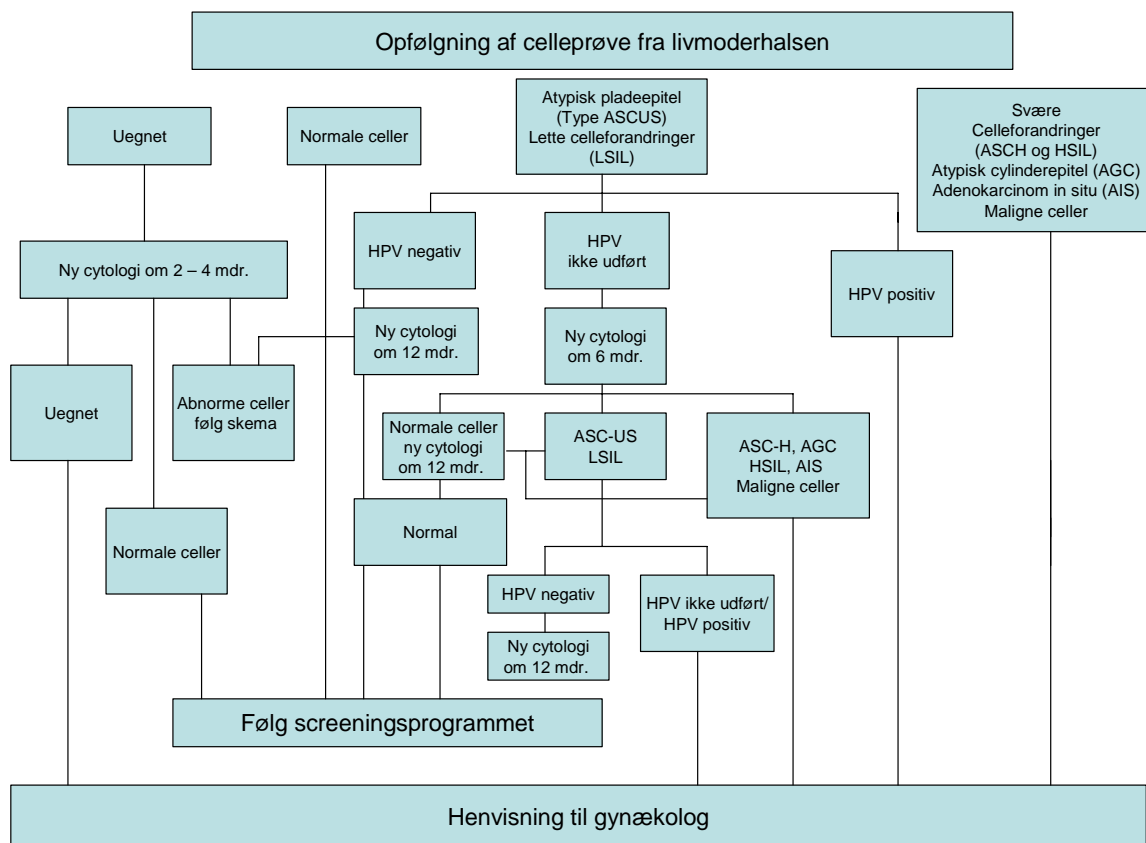
* Koden anvendes ved alle former for framelding, også ved total hysterektomi af benigne årsager eller anden type af kræft end livmoderhalskræft (eller forstadier). Koden tilføjes det histologi præparat, som udløser frameldingen.

Tabel 6.8 P-koder, F-koder og Æ-koder for HPV-test

P 31111	Udstrykningsteknik
P 31115	Væskebaseret teknik
P 33760	In situ hybridisering
P 33B30	Polymerase kædereaktion (PCR) analyse
P33520	DNA-analyse
P33b35	Polymerase kædereaktion, RNA-analyse (RNA-PCR)
FY5005	High risk human papillomavirus negativ
FY5006	High risk human papillomavirus positiv
Æ33416	Human papillomavirus type 16*
Æ33418	Human papillomavirus type 18*
Æ33431	Human papillomavirus type 31*
Æ33433	Human papillomavirus type 33*
Æ33445	Human papillomavirus type 45*

* Der findes også koder for andre onkogene HPV-typer

Bilag 7. Rutediagram for opfølgning af celleprøver fra livmoderhalsen



Bilag 8. Sensitivitet og specificitet

Den kliniske effektivitet af en test kan vurderes ved at bestemme testens diagnostiske sensitivitet og specificitet eller testens positive prædiktive værdi og negative prædiktive værdi (tabel 8.1).

Den diagnostiske sensitivitet angiver andelen af syge kvinder, hvor man finder en positiv test. Sensitiviteten udregnes som sandt positive diagnoser divideret med summen af sandt positive diagnoser og falsk negative diagnoser: Sensitivitet: $a/(a+c)$.

Den diagnostiske specificitet angiver andelen af raske kvinder, hvor man finder en negativ test. Specificiteten udregnes som sandt negative diagnoser divideret med summen af sandt negative diagnoser og falsk positive diagnoser: Specificitet: $d/(b+d)$.

Den positive prædiktive værdi (PPV) angiver andelen af positive test, hvor kvinden er syg. PPV udregnes som sandt positive diagnoser divideret med summen sandt positive diagnoser og falsk positive diagnoser: PPV: $a/(a+b)$.

Den negative prædiktive værdi (NPV) angiver andelen af negative test, hvor kvinden er rask. NPV udregnes som sandt negative diagnoser divideret med summen af sandt negative diagnoser og falsk negative diagnoser: NPV: $d/(c+d)$.

Tabel 8.1 Sammenhæng mellem testresultat og sygdom

Testresultat	Status for sygdom		
	Syg	Rask	
Positivt	Sandt positive (a)	Falsk positive (b)	Totalt positive test (a+b)
Negativt	Falsk negative (c)	Sandt negative (d)	Totalt negative test (c+d)
	Totalt syge (a+c)	Totalt raske (b+d)	Samlet antal

For at kunne foretage udregningerne er det nødvendigt at kende totalt antal syge og raske kvinder og totalt antal positive og negative testresultater. For at finde disse tal er det nødvendigt at verificere både de positive og de negative testresultater. Hvis kun en delmængde af testresultaterne verificeres, er det nødvendigt at foretage en ekstrapolation fra delmængden af verificerede diagnoser til hele testpopulationen, idet man forudsætter, at alle kvinder med samme testresultat har samme sandsynlighed for en endelig diagnose. Desuden skal fordelingen af syge og raske kvinder svare til fordelingen i den population, som man senere vil anvende testen på.

Ved udregningerne skal derudover angives, hvad der forstås ved et positivt testresultat, dvs. foretages udregninger for henholdsvis HSIL, LSIL eller ASCUS. Hvis udregningerne foretages på HSIL/AIS niveau kan følgende definitioner anvendes:

Falsk negativ celleprøve:

Celleprøve der primært er vurderet som negativ eller uegnet, og som efterfølgende, betinget af aktuell positiv celleprøve taget inden for de næste 3½ år, genbedømmes og vurderes som positiv (HSIL/AIS eller maligne celler).

Falsk positiv celleprøve:

Celleprøve der primært er vurderet som HSIL, AIS eller maligne celler, og som efterfølgende, betinget af aktuel negativ vævs- og/eller celleprøve, ved genbedømmelse vurderes som negativ.

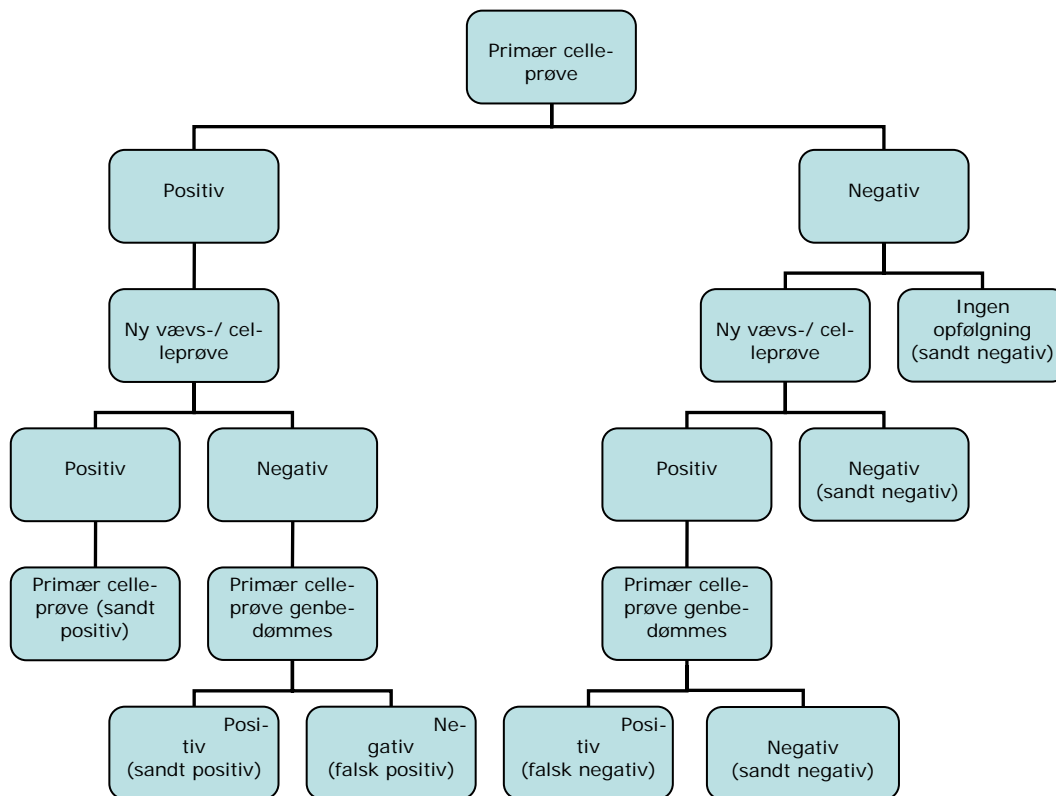
Sandt positiv celleprøve:

- Celleprøve som primært er vurderet som HSIL, AIS eller maligne celler, og hvor efterfølgende vævs- og/eller celleprøve viser moderat/svær dysplasi, CIS, AIS eller karcinom
- Celleprøve som primært er vurderet som HSIL, AIS eller karcinom, og som efterfølgende genbedømmes, fordi efterfølgende vævs og/eller celleprøve er negativ, og som ved genbedømmelsen vurderes som HSIL, AIS eller karcinom.

Sandt negativ celleprøve:

- Celleprøve som primært er vurderet som negativ, og hvor en genbedømmelse foranlediget af en ny celleprøve med HSIL, AGC, AIS eller maligne celler fastholder den negative diagnose
- Celleprøve som primært er vurderet som negativ, og hvor efterfølgende celleprøve også bedømmes som negativ eller med ASC, eller LSIL forandringer
- Celleprøve som primært er vurderet som negativ, og som ikke er blevet efterfulgt af en ny vævs eller celleprøve fra livmoderhalsen inden for de følgende 3½ år.

Figur 8.1 Rutediagram for vurdering af falsk positive og falsk negative celleprøver. En positiv prøve indeholder abnorme celler. En negativ prøve indeholder normale celler



Bilag 9. Økonomiberegninger

Følgende enkeltomkostninger er nødvendige at kende, før der kan foretages nærmere beregninger af omkostningen i de enkelte regioner:

- Omkostninger ved HPV-test (drift og løn)
- Omkostninger ved cytologiundersøgelse (prøvetagning og patologi)
- Omkostninger ved udredning hos gynækolog
- Indirekte omkostninger for kvinden

Der er i det følgende angivet omkostningstal for de to HPV-test, der anvendes i forbindelse med screening for livmoderhalskræft i Danmark: DNA in situ hybridisering og RNA polymerase kædereaktion. Beregningerne er eksempler, hvor modellen kan anvendes til andre typer af HPV-test og andre baggrundsoplysninger i de enkelte regioner.

Drifts- og lønomkostninger ved HPV-test

DNA in situ hybridisering

Prisen for et kit til at gennemføre HPV-test ved DNA in situ hybridisering er ca. 193 kr. ved køb af 500 til 1.500 kit. Ved køb af mere end 3.000 kit kan der opnås rabat, så prisen falder til ca. 180 kr. per kit (Digene). For at gennemføre Digenes HPV-DNA test skal der endvidere indkøbes et apparatur (kan analysere 88 prøver per gang), som inkl. opstilling, kontrol, service og oplæring af personale koster kr. 265.000. Beløbet er en engangsudgift, og firmaet betaler udskiftning og reparation af udstyret, så længe deres kit anvendes. Til trods for, at der ikke er tale om traditionel afskrivning i egentlig forstand, og at systemet reelt har en væsentlig højere kapacitet, vælges en afskrivning over 5 år med et forventet forbrug på 1.500 test om året. Begrundelsen er, at teknologien konstant udvikler sig, hvorfor nye metoder kan overflødiggøre apparaturet, og kapaciteten ud over 1.500 årlige test næppe vil blive udnyttet på den enkelte patologiafdeling. Metoden giver en apparaturomkostning per test på ca. 35 kr. ved 1.500 analyser årligt. Denne stykpris vil falde ved et større antal analyser.

Fra Patologiafdelingen på Hvidovre Hospital er oplyst, at en kørsel tager 6 bioanalytikertimer. Ved 1.500 prøver er det skønnet, at der skal foretages en kørsel om ugen i 52 uger, svarende til 312 timer. En effektiv bioanalytikertime koster 350 kr., svarende til oplysninger fra Danske Bioanalytikere om, at en bioanalytiker i 2006 i gennemsnit tjener 339.048 kr. inkl. pension mv. Fordelt på 1.500 test bliver det 72,8 kr. per test.

RNA polymerase kædereaktion

Prisen for et kit til at gennemføre HPV-test ved RNA er 450 kr. ved køb af 1.500 kit per år, og den falder til 405 kr. ved køb af 12.000 kit per år (Norchip). Ved køb af 3.000 kit er prisen 437 kr. per kit. For at gennemføre testene skal der bruges en apparaturpakke, som inkl. opstilling, kontrol, service det første år og oplæring af personale koster 142.500 kr., hvortil der skal lægges serviceomkostninger på anslået 10.000 kr. de efterfølgende år. Med udgangspunkt i samme antagelser som ved HPV-DNA in situ hybridiserings-testen og en årsproduktion på 3.000 prøver, bliver apparaturomkostningen ca. 12 kr. per test.

Der er ligesom for HVP-DNA ikke gennemført egentlige tidsstudier for HPV-RNA analysen, men det anslås, at det vil kræve to fuldtids bioanalytikere at analysere 3.000 HPV-RNA test, svarende til 226 kr. per test til aflønning af bioanalytiker (oplysninger fra Patologiafdelingen, Herlev Hospital).

Antal testkit

Prisen ved indkøb af testkit varierer med det antal, der indkøbes. I de enkelte regioner skal der desuden tages hensyn til lokale forhandlinger. Men for begge testkit er besparelsen kun i størrelsesordenen ca. 10 pct. ved storindkøb, hvorfor konklusionerne ikke er særlig følsomme over for denne parameter. Det interne styrkeforhold mellem de to HPV-test påvirkes ikke af besparelsen, da den relative besparelse ved storkøb er ca. den samme.

Fornyet celleprøve

En fornyet celleprøve fra livmoderhalsen vil betyde, at kvinden skal have taget en ny prøve. Omkostninger til prøvetagning i almenpraksis er kr. 147,95.

Omkostninger til undersøgelse af en celleprøve på patologiafdelingerne vil afhænge af præpareringsteknik, samt om der anvendes computerassisteret og guidet mikroskopi.

Nedenstående sammenfatning er en gengivelse fra Sundhedsstyrelsens MTV-rapport fra 2005, der sammenligner VBT med UST. Der er dog foretaget visse opdateringer samt tilføjet nye supplerende økonomiberegninger baseret på apparatrets udnyttelsesgrad. Ved øget automatisering kan personaleomkostninger til mikroskopi reduceres, modsat øges omkostningerne til apparatur.

I tabel 9.1 og 9.2 gengives omkostningerne til undersøgelse af en celleprøve fra livmoderhalsen på patologiafdelingerne i baseline-scenariet uden automatisering, mens tabel 9.3 og 9.4 viser omkostningerne ved computerassisteret mikroskopi alene og ved computerassisteret mikroskopi i kombination med guidet mikroskopi. De forskellige teknikker er tidligere beskrevet i bilag 2.3.

Tabel 9.1 Omkostninger, som er uafhængige af automatisering (Konstante omkostninger). Sundhedsstyrelsens MTV-rapport 2005

	VBT-TriPath	VBT-Cytec	UST
Registrering	12,65	7,15	7,70
Præparering	8,25	1,65	2,75
Lægetid*	2,50	2,50	2,50
Rescreening	5,50	5,50	5,50
Utensilier	37,06	51,65	2,69
Beholder til HPV-test**	0,00	0,00	7,00
I alt kroner	65,96	68,45	28,14

* Da den registrerede lægetid var dårligt belyst i MTV-rapporten og var meget afhængig af lokale forhold på de afdelinger, som deltog i tidsstudiet, er omkostning til lægetid i forhold til MTV-rapporten ændret til kr. 2,50 for alle metoder

** Der er i modellen taget hensyn til, at det er nødvendigt med en ekstra prøvebeholder, hvis man ønsker at indføre HPV-test i kombination med UST. Denne koster ca. 3,50 kr., og de øvrige 3,50 kr. vurderes at dække øgede omkostninger forbundet med modtagelse og mærkning af den ekstra beholder

Tabel 9.2 Omkostninger uden automatisering. Sundhedsstyrelsens MTV-rapport 2005

	VBT-TriPath	VBT-Cytc	UST
Konstante omkostninger	65,96	68,45	28,14
Mikroskopi ved cytobioanalytiker	24,20	40,15	73,43
I alt kroner	90,16	108,60	101,57

Tabel 9.3. Omkostninger ved computerassisteret mikroskopi alene. Sundhedsstyrelsens MTV-rapport 2005

	VBT-TriPath	VBT-Cytc***	UST-TriPath
Konstante omkostninger	65,96	Findes ikke for	28,14
Autoscreening*	2,75	Cytc's system	2,75
Leasing og service af autoscreener**	11,82		14,18
Mikroskopi ved cytobioanalytiker			
75 pct. Af celleprøver	18,15		55,07
I alt kroner	98,68		100,14

*Tidsstudie viste (tal fra Hvidovre, som har indført autoscreening), at der blev brugt 0,5 min. per celleprøve ved anvendelse af autoscreener, svarende til kr. 2,75.

** Der er regnet med en 80 pct. udnyttelse og en kapacitet på 72.000 celleprøver ved VBT-TriPath og 60.000 celleprøver årligt ved UST og årlig leasing/service for TriPath's autoscreener på 496.620 kr. og 184.000 kr. i årlige serviceomkostninger (Kilde Axlabs A/S (TriPath)).

*** Cytc forhandler ikke system til computerassisteret mikroskopi til frasortering af normale celleprøver

Tabel 9.4. Omkostninger ved computerassisteret og guidet mikroskopi. Sundhedsstyrelsens MTV-rapport 2005

	VBT-TriPath	VBT-Cytc	UST-TriPath
Konstante omkostninger	65,96	68,45	28,14
Autoscreening	2,75		2,75
Leasing / service autoscreener	11,82	-	14,18
Guidet mikroskopi			
50 pct. (TriPath) og 75 pct. (Cytc)*	6,60	10,04	6,60
Leasing af guidet screeningssystem**	2,16	24,65	2,16
Mikroskopi ved cytobioanalytiker			
25 pct. Af celleprøver	6,05	10,03	18,36
I alt kroner	95,34	115,92	72,19

* I henhold til litteraturen tager det 2,3 minutter at mikroskopere en UST-celleprøve guidet. I Odense er der lavet tidsstudie, som viser, at det, hvis man regner med, at 25 pct. skal mikroskoperes fuldt ud, tager 2,4 minutter at mikroskopere en VBT-celleprøve guidet. Det er skønnet, at halvdelen af celleprøverne kan besvares udelukkende ved at gennemse de markerede områder med TriPath's system og 75 pct. ved Cytc's system.

** Der er regnet med 80 pct. udnyttelse af et system, der kan håndtere 72.000 årlige celleprøver - leasing/service for tre systemer fra TriPath's inkl. service koster 124.560 (Kilde: Axlabs A/S), og systemet fra Cytc koster i årlig afgift 1.420.000 kr. (Kilde: Cytc Sverige).

Tabel 9.3 viser, at indførelse af computerassisteret mikroskopi alene med frasortering af 25 pct. af cellerne som normale vil fordyre VBT-TriPath-metoden og reducere omkostningerne ved UST med kun ca. 1 kr., hvorfor omkostningerne for de to metoder er stort set ens.

Tabel 9.4 viser, at indførelse af computerassisteret mikroskopi med frasortering af 25 pct. af cellerne som normale i kombination med guidet mikroskopi fordyrer både VBT-TriPath og VBT-Cytc, mens UST bliver billigere. Denne forskel skyldes,

at UST er betydeligt mere arbejdskraftintensiv, hvorfor en automatisering slår meget kraftigere igennem rent økonomisk.

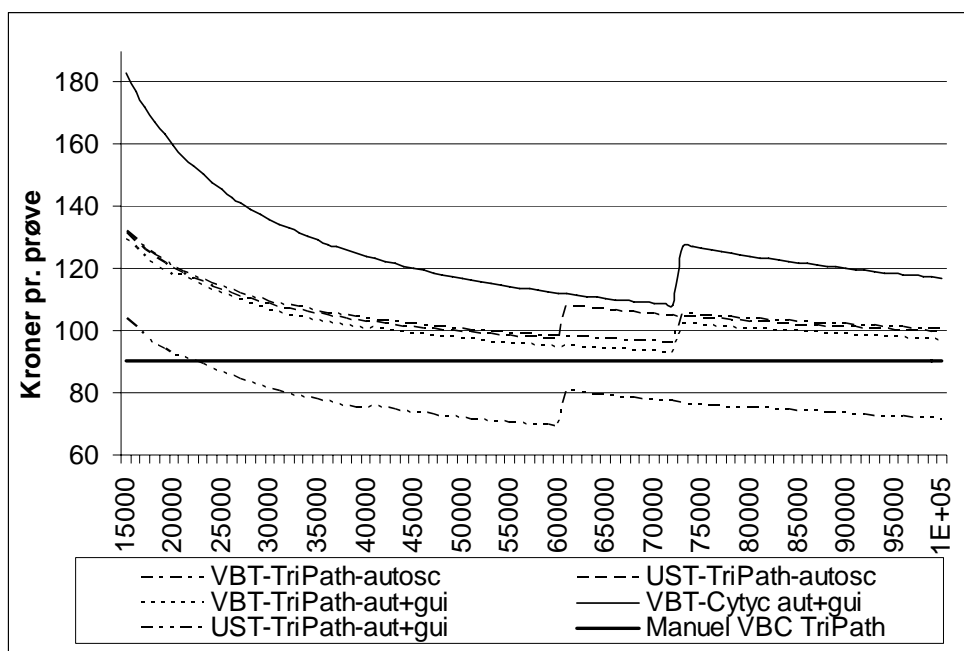
Automatisering ved forskellig udnyttelsesgrad

I de ovenstående beregninger er der taget udgangspunkt i en gennemsnitskapacitet på 60.000 celleprøver, men de færreste patologiafdelinger har lige præcis 60.000 celleprøver. Da apparaturomkostningerne fordeles på de enkelte prøver har antallet af celleprøver betydning for omkostningen for den enkelte prøve. Der vil være mindre økonomisk gevinst ved automatisering, hvis prøveantallet er lille.

Figur 9.1 viser omkostningerne ved de alternative metoder i intervallet 15.000-100.000 celleprøver. Som det kan ses af figuren, er UST med anvendelse af computerassisteret og guidet mikroskopi (UST-TriPath-aut-gui) ved minimum 23.000 prøver økonomisk hensigtsmæssig relativt til manuel screening med VBC TriPath-, som er den billigste manuelle teknik.

Automatisering med Cytycs system er på intet tidspunkt konkurrencedygtigt i forhold til hverken manuel screening med Cytycs eget system eller i forhold til nogle af de øvrige systemer. VBT i kombination med TriPath computerassisteret og guidet mikroskopi er mere konkurrencedygtig, end når der alene anvendes computerassisteret mikroskopi, men på intet tidspunkt er automatisering konkurrencedygtig i forhold til manuel mikroskopi. Priser på utensilier og apparatur kan ændre sig, og udviklingen bør nøje følges.

Figur 9.1 Omkostninger per celleprøve på patologiafdelingerne ved valg af forskellige teknikker ved forskelligt antal årlige prøver



Udredning hos gynækolog

Udgiften til en ambulans konsultation hos en speciallæge i gynækologi inklusiv kolposkopi, cervixkrab og portio biopsier er meget forskellig afhængig af, om konsultationen foregår i speciallægepraksis eller i et hospitalsambulatorium. I speciallægepraksis er sygesikringstaksten (SS) for en sådan konsultation inkl. opfølgning og vævspatologiundersøgelse i alt 1.422,80 kr. (ydelse nr. 0110 + nr. 0130 samt nr. 2201 og vævspatologiundersøgelse i privat regi på 301,08 kr. Kilde: Sygesikringen).

I hospitalets ambulatorium henregnes undersøgelsen som DRG 1309 som takstsættes til 12.217 kr. (enklere gynækologiske indgreb ved ondartet sygdom). Umiddelbart vurderes DRG taksten relativt højt sat, særligt i forhold til den ambulante DAGS takst (PG08C) på 3.646 kr. (simple gynækologiske indgreb) som i 2006 var en del af takstkataloget. Selv om denne takst ikke længere kan genfindes i takstkataloget, er den formodentlig mere retvisende i forhold til procedurens omfang. Formelt set er det dog mere korrekt at anvende årets takst, hvorfor DRG taksten anvendes i beregningerne, men da betydningen af at vælge denne takst er så stor, gennemføres beregningerne parallelt med DAGS taksten fra 2006.

Der er i Danmark ca. 85 fuldtidspraktiserende speciallæger i gynækologi, heraf 19 i hovedstadsområdet, mens resten er spredt over de øvrige regioner. Det overordnede princip i faglige og administrative kredse er, at udredning og behandling af celleforandringer på livmoderhalsen bør ske på det laveste udgiftsniveau selvfølgelig forudsat, at kvaliteten er den samme. Den billigste udredning foregår i gynækologisk speciallægepraksis, men kapaciteten er næppe tilstrækkelig til, at alle bliver udredt her. Der findes ikke opgørelser af den præcise fordeling mellem udredning hos speciallæge og hospital.

Udredningsforløb hos en gynækolog udgør en væsentlig del af omkostningerne forbundet med screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft. De enkelte regioner skal således være opmærksomme på forholdet mellem udredninger hos gynæ-

kolog i hospitalsregi og gynækolog i privat praksis, når omkostningerne ved indførelse af HPV-test skal udregnes.

Indirekte omkostninger - produktionstab

Der vil for samfundet være et produktionstab ved, at kvinder skal have foretaget fornyet celleprøve eller skal til yderligere undersøgelser. Der er her ikke regnet med ubehag for kvinden ved de ekstra undersøgelser.

Ifølge Danmarks Statistiks databanker er ca. 70 pct. af kvinderne ved screeningerne en del af arbejdsstyrken, og den gennemsnitlige fortjeneste per arbejdstime er ca. 210 kr. for personer i arbejdsstyrken. I beregningerne anvendes en gennemsnitlig indirekte omkostning per time på 150 kr. Hvis der i gennemsnit antages et produktionstab på to timer i forbindelse med at få taget fornyet celleprøve i forbindelse med cytologisk opfølgning, kan de indirekte omkostninger udregnes til 300 kr. Hvis der i gennemsnit antages et produktionstab på samlet fem timer i forbindelse med en ambulant udredning hos gynækolog og den opfølgende konsultation, kan de indirekte omkostninger forbundet med en konsultation beregnes til 750 kr.

Beregningseksempler

Nedenfor gives to beregningseksempler på indførelse af supplerende HPV-test med henholdsvis en DNA- og en RNA-test. Disse eksempler kan anvendes som skabeloner for lokalt tilpassede beregninger.

HPV-test af atypiske (uklare) celleforandringer med DNA in situ hybridisering (ISH)

Case 1 drejer sig om en patologiafdeling, som har 1.000 celleprøver årligt med diagnosen atypiske (uklare) forandringer, hvoraf 600 er fra kvinder over 30 år, som er indikationsområdet for HPV-test ved DNA in situ hybridisering (tabel 11.3). Afdelingens opfølgingsprogram har tidligere været én fornyet celleprøve. Afdelingen anvender VBT (TriPath), computerassisteret og guidet mikroskopi. Af de kvinder, som er HPV positive henvises 30 pct. til gynækolog på hospital og 70 pct. til gynækolog i privat praksis. Der anvendes to takster ved gynækolog på hospital, da der er betydelig forskel på den ambulante DAGS takst, som kunne genfindes i takstkataloget, og den gråzone DRG takst, som har erstattet den i 2007.

Tabel 11.3 Indførelse af HPV DNA-test ved celleprøver med atypiske (uklare) forandringer

	Tidligere opfølgingsprogram		Opfølgingsprogram med HPV-test	
	Antal og Pris	Pris totalt (kr.)	Antal og Pris	Pris totalt (kr.)
Under 30 år				
Ny celleprøve Prøvetagning	400 à 147,95	59.180	400 à 147,95	59.180
Ny celleprøve Patologi	400 à 95,34	38.136	400 à 95,34	38.136
Henvisning til gynækolog 20 pct. SS & DAGS 2006 takst	24 à 3.646,00 56 à 1.422,80	167.181	24 à 3.646,00 56 à 1.422,80	167.181
Henvisning til gynækolog 20 pct. SS & DRG 2007 takst	24 à 12.217,00 56 à 1.422,80	372.885	24 à 12.217,00 56 à 1.422,80	372.885
Over 30 år				
Ny celleprøve Prøvetagning	600 à 147,95	88.770		
Ny celleprøve Patologi	600 à 95,34	57.204		
Henvisning til gynækolog 20 pct. SS & DAGS 2006 takst	36 à 3.646,00 84 à 1.422,80	250.771		
Henvisning til gynækolog 20 pct. SS & DRG 2007 takst	36 à 12.217 84 à 1.422,80	559.327		
HPV-test drift			600 à 228,53	137.118
HPV-test løn			600 à 72,80	43.680
Henvisning til gynækolog 45 pct. SS & DAGS 2006 takst			81 à 3.646,00 189 à 1.422,80	564.235
Henvisning til gynækolog 45 pct. SS & DRG 2007 takst.			81 à 12.217,00 189 à 1.422,80	1.258.486
Ny celleprøve prøvetagning 55 pct.			330 à 147,95	48.824
Ny celleprøve mikroskopi 55 pct.			330 à 95,34	31.462
Total uden indirekte omkostninger, SS & DAGS 2006 takst		666.242		1.089.816
Total uden indirekte omkostninger, SS & DRG 2007 takst		1.175.502		1.989.771
Indirekte omk. Ny celleprøve Gynækolog	1.000 à 300,00 200 à 750,00	300.000 150.000	730 à 300,00 270 à 750,00	219.000 202.500
Total indirekte omk.		450.000		421.500
Total med indirekte omkostninger SS & DAGS 2006 takst		1.116.242		1.511.316
Total med indirekte omkostninger SS & DRG 2007 takst		1.625.502		2.411.271

Som alternativ til HPV-DNA kunne vælges HPV-RNA teknikken. I tabel 11.4 gennemregnes samme scenario, som er angivet i tabel 11.3. Men da HPV-RNA metoden også anvendes til kvinder under 30 år, vil flere prøver suppleres med en HPV-teknik.

Tabel 11.4 Indførelse af HPV RNA-test ved celleprøver med atypiske (uklare) forandringer

	Opfølgingsprogram med HPV-test DAGS 2006		Opfølgingsprogram med HPV-test DRG 2007	
	Antal og Pris	Pris totalt (kr.)	Antal og Pris	Pris totalt (kr.)
Alle aldre				
HPV-test drift	1.000 à 450,00	450.000	1.000 à 450,00	450.000
HPV-test løn	1.000 à 226,00	226.000	1.000 à 226,00	226.000
Henvi- sning til gynæko- log	45 à 3.646,00 105 à 1.422,80	313.464	45 à 12.217,00 105 à 1.422,80	699.159
Ny celleprøve prøvetagning 85 pct.	850 à 147,95	125.758	850 à 147,95	125.758
Ny celleprøve patologi 80 pct.	850 à 95,34	81.039	850 à 95,34	81.039
Total uden indirekte omkostninger		1.196.261		1.581.956
Indirekte omkom- stninger				
Ny celleprøve	850 à 300,00	255.000	850 à 300,00	255.000
Gynækolog	150 à 750,00	112.500	150 à 750,00	112.500
Total indirekte om- kostninger		367.500		367.500
Total med indirekte omkostninger		1.563.761		1.949.456

Som det fremgår af tabel 11.3 og 11.4, er valget af HPV-test på baggrund af de forudsætninger, der er opstillet i første case, ikke entydigt. HPV RNA-test er ved brug af DAGS 2006 taksten den dyreste samlet set, da man kan undersøge kvinder både under og over 30 år, men hvis prisen ansues per gennemført HPV-test, så er HPV RNA-test billigere end HPV DNA-test. Når DRG taksten fra 2007 anvendes er HPV RNA-test også totalt set billigere end HPV DNA-test.

Omkostningerne vil også variere betydeligt, afhængig af forholdet mellem henvisninger til gynækolog i hospitalsregi og i privat praksis. Begge HPV-test vil dog kræve flere ressourcer at gennemføre i forhold til det antagede tidligere opfølgingsprogram når DAGS taksten fra 2006 anvendes, men HPV-RNA test vil være omkostningsneutral i forhold til den antagede tidligere opfølgingsprogram når DRG taksten fra 2007 anvendes. De største indirekte omkostninger er forbundet med HPV DNA-test, da denne test medfører flere henvisninger til gynækolog.

HPV-test af lette celleforandringer ved RNA polymerase kædereaktion (PCR)

Case 2 drejer sig om en patologiafdeling, som har 500 celleprøver årligt med diagnosen lette forandringer. Der kan her kun anvendes DNA RNA-test, som kan anvendes i alle aldre. Afdelingens opfølgingsprogram har tidligere været henvisning til gynækolog. Afdelingen anvender UST, computerassisteret og guidet mikroskopi. 50 pct. af henvisningerne er til gynækolog i hospitalsregi og 50 pct. til gynækolog i privat praksis.

Tabel 11.5 Indførelse af HPV RNA test ved celleprøver med lette celleforandringer

	Tidligere opfølgingsprogram		Opfølgingsprogram med HPV-test	
	Antal og Pris	Pris totalt (kr.)	Antal og Pris	Pris totalt (kr.)
Alle aldre				
Henvi sning til gynækolog 100 pct. SS og DAGS 2006 takst	500 à 2.534,40	1.267.200		
Henvi sning til gynækolog 100 pct. SS og DRG 2007 takst	500 à 6.819,90	3.409.950		
Test for HPV drift			500 à 450,00	225.000
Test for HPV løn			500 à 226,00	113.000
Henvi sning til gynækolog 35 pct. SS og DAGS 2006 takst			175 à 2.534,40	443.520
Henvi sning til gynækolog 35 pct. SS og DRG 2007 takst			175 à 6.819,90	1.193.483
Ny celleprøve prøvetagning 65 pct.			325 à 147,95	48.084
Ny celleprøve Patologi 65 pct.			325 à 72,19	23.462
Total uden indirekte omkostninger SS & DAGS 2006 takst		1.267.200		850.911
Total uden indirekte omkostninger SS & DRG 2007 takst		3.409.950		1.600.874
Indirekte omkostninger Ny celleprøve	500 à 750	375.000	325 à 300	97.500
Gynækolog			175 à 750	131.250
Total indirekte omkostninger		375.000		228.750
Total med indirekte omkostninger SS & DAGS 2006 takst		1.642.200		1.079.661
Total med indirekte omkostninger SS & DRG 2007 takst		3.784.950		1.829.624

I denne anden case vil det være forbundet med en besparelse at ændre det tidligere opfølgingsprogram uden HPV-test til et opfølgingsprogram med HPV-test.

Af de to cases kan det udledes, at omkostningen ved at indføre HPV-test er meget afhængig af, hvilket indikationsområde testen skal indføres for og af det eksisterende opfølgingsprogram, forholdet mellem henvisninger til gynækolog i hospitalregi og privat praksis, den valgte takst for gynækologi i hospitalregi, samt hvorvidt de indirekte produktivitetstabs omkostninger medtages. Derfor kan der ikke siges noget generelt om, hvad omkostningerne er ved at indføre HPV-test.

Anbefalingen i rapporten er, at der indføres HPV-test for indikationerne atypiske (uklare) celleforandringer, lette celleforandringer og ved kontrol efter behandling af dysplasi. I tiden inden disse test er indført, anbefales det, at der udføres to kontrolcytologiundersøgelser. Dette vil for regioner, hvor den nuværende opfølgning er én kontrolcytologi, betyde en øget omkostning, og for de regioner, hvor den nuværende opfølgning er henvisning til gynækolog, betyde en besparelse.

17 Ordliste

Adenokarcinom – Kræft udgået fra cylinderepitel

Adenocarcinoma in situ – Forstadie til adenokarcinom

Aldersstandardiseret incidensrate – En sammenvejning af aldersspecifikke incidensrater med brug af en valgt standardbefolkning

Aldersstandardiseret dødsrate – En sammenvejning af aldersspecifikke dødsrater med brug af en valgt standardbefolkning

Amplificering – Forstærkning. For eksempel forekomst af store mængder af et gen eller genafsnit, enten som følge af genetisk fejl som led i en sygdomsproces, eller eksperimentelt fremstillet for eksempel ved hjælp af polymerasekædereaktion

Anogenitalregionen – Området omkring kønsorganer og endetarmsåbningen

Atypi – Anvendes om celleforandringer, hvor det ikke kan afgøres, om der er tale om godartede, reaktive forandringer, forstadier til kræft eller kræft

Atypiske celler NOS – Atypiske celler Not Otherwise Specified. Atypiske celler, som ikke kan diagnosticeres som enten af pladeepitel eller cylinderepitel type

Audit – En bagudrettet registrering af et relativt hyppigt forekommende emne, der danner grundlag for en diskussion og evaluering, ofte af kvalitetsforhold

Automatiseret screening – Computerassisteret mikroskopi

Bethesda-klassifikation – International klassifikation af celleprøver fra livmoderhalsen (USA)

Bias – Forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse, der har tendens til at medføre resultater eller konklusioner, der på en systematisk måde afviger fra sandheden

Biopsi – Vævsprøve

Carcinoma in situ – Den sværeste grad af forstadier, der kan videreudvikle sig til kræft

Cervix / Cervix uteri – (latin: cervix: hals) Livmoderhalsen: den nederste del af livmoderen

Cervixcytologisk undersøgelse – En undersøgelse af celler fra livmoderhalsen

CIN-klassifikation – Klassifikation af forstadier til livmoderhalskræft

Cylinderepitel – Cylinderformede celler, der beklæder slimhindeoverflade

Cytobioanalytiker – Bioanalytiker med kompetence i cellediagnostik

Cytologi – Læren om cellerne. Benyttes i patologien som betegnelse for diagnostik baseret på mikroskopisk undersøgelse af celleprøver

Deltagerprocent (for screeningsprogram mod livmoderhalskræft) – Andelen af inviterede kvinder, som bliver undersøgt

Design – (Protokol) Plan for et videnskabeligt studie

Deoxyribonucleinsyre (DNA) – Række af nucleotider, som findes i cellekernen. DNA-molekylerne udgør arvemassen (genomet) med alle dens gener (arveanlæg)

Dysplasi – Forstadier til kræft

Dækglas/film – Tyndt glas eller plastfilm, som lægges over celleprøven på objektglasset efter farvning for at beskytte prøvematerialet

Dækningsgrad – Den andel kvinder i en population, der i en given periode har fået taget en celleprøve

E6/E7 – Virale onkoproteiner, der findes i cellerne i forbindelse med persisterende infektion med onkogen HPV-typer og forårsager kromosomal instabilitet med betydning for malign transformation

Endocervikale celler – cylinderepitelceller fra livmoderhalsens kanal

Ektocervix – Overfladen uden på livmoderhalsen

Endocervix – Overfladen i livmoderhalskanalen

Evidensniveau og evidensstyrke – Klassifikation af videnskabelige undersøgelser på basis af videnskabelig metode. Videnskabelige udsagns styrke afhænger heraf

Falsk negativ celleprøve – Når der ikke påvises abnorme celler, og kvinden alligevel har forstadier eller kræft

Falsk positiv celleprøve – Når der påvises celleforandringer tolket som forstadier eller kræft, som efterfølgende undersøgelse ikke kan bekræfte

Fiksering – metode til at bevare celle- eller vævsstrukturer

Fikseringsvæske – væske til bevaring af celler eller væv

Guidet screening / guidet mikroskopi – Computerassisteret mikroskopi, hvor bioanalytikeren automatisk præsenteres for synsfelter/punkter, som er markeret af computeren

Histologi – Mikroskopisk anatomi: læren om vævenes mikroskopiske opbygning

Human papillomavirus (HPV) – Virus, der kan medføre forstadier til livmoderhalskræft og livmoderhalskræft

Immunfarvning – molekylærbiologisk metode, som ved en antigen/antistofreaktion karakteriserer de pågældende celler eller væv

Incidens – Antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (oftest et år) i en afgrænset befolkning

Inflammation – Betændelse

In situ hybridisering – En genteknologisk metode som anvendes i laboratorium til detektion af gener eller genafsnit i intakte celler

Karcinom – Kræft udgået fra epitel

Karcinom NOS – Kræft (Not Otherwise Specified), som ikke yderligere kan klassificeres

Keglesnit – Fjernelse af et kegleformet stykke væv fra livmoderhalsen

Kinaseinhibitor – Hæmmer aktiveringen af et enzym

Kohorte – En defineret gruppe individer med et fælles udgangspunkt, for eksempel født inden for et givent tidsrum, som man følger gennem en afgrænset årrække mht. et eller andet forhold

Koilocytose – Pladeepitel med halo omkring kernen. Kan ses ved infektion med HPV

Kolposkopi – Inspektion af skeden og den synlige del af livmoderhalsen ved hjælp af et forstørrelsesapparat

Kromosomal instabilitet – Skade på genomet

Kummulativ prævalens – Sum af aldersspecifikke incidensrater

L1-genet – Koder for viruscapsidprotein

Leukocytter – Hvide blodlegemer

Markov-model – En statistisk model, hvor usikre hændelser – som for eksempel udfaldet af en given behandling – modelleres som overgange mellem afgrænsede og veldefinerede sundhedsstadier

Messenger Ribonucleinsyre (mRNA) – Bruges til at overføre information om hvilke proteiner, der skal dannes

Metaanalyse – Sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder med det formål at skabe sig et overblik

Mikroskopi – undersøgelse af celler eller væv i mikroskop

Mortalitet – Dødelighed

Negativ diagnose – Prøver besvaret som normale

Negativ prædiktiv værdi – Ofte forkortet NPV. Angiver sandsynligheden for, at en person med en negativ test er rask

Neoplasi – Nydannelse af celler, der kan være såvel godartet som ondartet

Objektglas – Tynd glasplade anvendt som underlag for mikroskopipræparater

Onkogen – Gen, hvis produkt kan transformere celler til cancerceller

Onkogen HPV – En type human papillomavirus, der kan medføre udvikling af livmoderhalskræft

Opportunistisk screening – Celleprøver taget uden for organiseret screeningsprogrammer

Omkostningseffektivitet (også kaldet teknisk effektivitet) – Den teknisk set bedste udnyttelse af givne ressourcer målt ved forholdet mellem effekt og omkostninger

Overekspression – Øget mængde

P16 protein – Tumorsuppressorprotein

Patologidatabanken – Landsdækkende databank, der indeholder alle patologidata inkl. diagnoser

Papanicolaou-farvning – Farvemethode til farvning af celleprøver før undersøgelser i mikroskop

Persisterende – Kronisk, vedvarende

Pladeepitel – Epitel, hvor cellerne ud mod overfladen har form af tynde plader parallelle med overfladen

Polymerasekædereaktion (PCR) – En genteknologisk metode til at fremstille store mængder af et bestemt genafsnit, som derefter for eksempel kan karakteriseres kemisk eller anvendes til andre genteknologiske metoder

Planocellulært karcinom – Kræft, der udgår fra flerlaget pladeepitel

Population – Befolkning, bestand. Betegner i statistikken den gruppe af enkeltindivider, som et studie siger noget om

Positiv diagnose – Prøver besvaret som abnorme

Positiv prædiktiv værdi – Ofte forkortet PPV. Angiver sandsynligheden for, at en person med en positiv test er syg

Prospektiv – Fremadskuende

Prækankrøs – Forstadium til kræft

Prævalens – Den brøkdel af en befolkning, der på et givet tidspunkt har lidelsen. Sammenlign med incidens

Ratio – ((Tal)forhold). I streng forstand et forhold mellem to (oftest positive) størrelser af samme art, hvor ingen af dem er en del af den anden. I statistik og epidemiologi: ofte forholdet mellem to sandsynligheder

Ribonucleinsyre (RNA) – Række af nucleotider, som er ”mellemmand” mellem DNA og dannelse af protein

Recidiv – Tilbagefald

Retrospektiv – Bagudskuende

Review – Oversigt af resultater fra flere uafhængige (kliniske) studier

Rescreening – En kvalitetsproces, hvor en celleprøve undersøges igen, enten en del af prøven (rapid rescreening) eller hele prøven

Screening for kræft – En undersøgelse af en gruppe personer uden symptomer med det formål at finde forstadier eller sygdom på et tidligt stadium

Screeningsprøve fra livmoderhalsen – Celleprøve fra livmoderhalsen undersøgt som følge af en invitation eller et rykkerbrev. Defineres som en celleprøve modtaget inden for 12 måneder efter udsendelse af invitationsbrevet

Sensitivitet – Angiver sandsynligheden for at blive testet positiv, givet man er syg. Angiver testens evne til at finde de syge

Specificitet – Angiver sandsynligheden for at blive testet negativ, forudsat man er rask. Angiver testens evne til at klassificere raske som raske

Standardiseret incidensrate / incidensrate – Antal nye tilfælde af en sygdom, opgjort (eller forventet) per persontid-i-risiko, såsom per 1.000 personår

Systematic review – Engelsk betegnelse for en systematisk oversigtsartikel

Transformationszonen – Overgangszonen mellem flerlaget pladeepitel og enlaget cylinderepitel

Udstrykningsteknik – Celleprøve fra livmoderhalsen primært udstrøget på objektglas

Virale onkogener – Virusbåret onkogen

Væskebaseret teknik – Celleprøve fra livmoderhalsen, der primært er fikseret i væske beholder og efterfølgende maskinel fremstilling af objektglas

18 Forkortelsesliste

AGC – Atypical Glandular Cells (atypiske cylinderepitelceller)

AIS – Adenocarcinoma in Situ (adenokarcinom in situ)

ASCH – Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL (atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL)

ASCUS – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning)

BSCC – The British Society for Clinical Cytology

CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia

CIS – Carcinoma in situ

DGCD – Dansk Gynækologisk Cancer Database

DSPAC – Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi

DNA – Desoxyribonucleinsyre

EMTV – Enhed for Medicinsk Teknologi Udvikling

ECTP-CCS – European Community Training Project Cervical Cancer Screening

EFCS-QUATE – European Federation of Cytology Societies - Committee on Quality Assurance Training and Education

FDA – Food and Drug Administration (USA)

FIGO – Federation Internationale de Gynecologie Obstétrique

ICD – International Classification of Diseases for oncology

HPV – Human papillomavirus

H:S – Hovedstadens Sygehusfællesskab

HSIL – High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (svær grad af pladeepitelforandring)

IARC – International Agency for Research on Cancer

LSIL – Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (let grad af pladeepitelforandring)

mRNA - messenger Ribonucleinsyre

RNA – Ribonucleinsyre

PCR – Polymerase kædereaktion

SNOMED – Systematized Nomenclature of Medicine

UST – Udstrygningsteknik

VBT– Væskebaseret teknik

WHO – World Health Organization