



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Prøvehistorikk hos kvinner med livmorhalskreft, kvinner med grove celleforandringer og kvinner med normal celleprøve

Kristina Benedikte Dahl Olafsen MK-12

Masteroppgave i Medisin (MED-3950), profesjonsstudiet i medisin

Juni 2017



Forord

Formålet med denne oppgaven har vært å se på forskjeller i prøvehistorikk hos kvinner med livmorhalskreft, kvinner med grove celleforandringer (CIN3) og kvinner med normale celleprøver (kontroller) for å kartlegge kvinnes deltakelse i screeningprogrammet og effekten av screening i Norge. Det finnes mange studier som undersøker prøvehistorikk til kvinner med livmorhalskreft, men få som sammenligner med prøvehistorikken til kvinner med CIN3. Jeg har enda ikke funnet en studie som inkluderer en kontrollgruppe av kvinner med normale celleprøver, som jeg har tatt for meg i denne oppgaven. Dette opplever jeg har gitt oppgaven både dybde og et bedre sammenligningsgrunnlag.

Jeg kontaktet Finn Egil Skjeldestad i januar 2015 for veiledning av 5-årsoppgaven. Sammen med biveileder Sveinung Wergeland Sørbye har de veiledet meg gjennom en spennende og utfordrende skriveprosess, der de har gitt gode og konstruktive tilbakemeldinger gjennom mail, telefon og veiledningsmøter. Gjennom vårsemesteret 2015 ferdigstilte jeg prosjektbeskrivelsen, leste meg opp på litteratur til oppgaven og kvalitetssikret denne ved hjelp av GRADE-systemet. Mai 2015 fikk jeg barn og tok ut morspermisjon fra studiene. I oktober 2015 ble jeg innlemmet i en litteraturgruppe med fire andre studenter fra mitt nye kull, MK-12. Etter ny studieplan ble 5-årsoppgaven omgjort til masteroppgave, med påfølgende strengere krav. Da Skjeldestad gjennom flere år har forholdt seg til lignende krav som veileder, fikk ikke dette store følger for min oppgave. Arbeidet med oppgaven og skriveprosessen har lært meg å lese fagartikler på en ny måte, og selv evaluere kvaliteten på disse. Jeg har lært å klassifisere og fremstille analyserte data, og bruke tabeller mer effektivt. Å ta et dybdedykk inn i det norske screeningprogrammet har vært svært lærerikt og jeg er overbevist om at dette gjør meg til en bedre lege for mine kvinnelige pasienter.

Det meste av litteraturen har jeg funnet ved hjelp av søk i PubMed, der studiene jeg refererer til er kvalitetssikret gjennom GRADE-systemet. Gjennom litteraturgruppen har vi fått øvelse i å presentere artikler for hverandre, noe som har gjort det enklere å finne passende litteratur til oppgaven. Resterende litteratur er fra nasjonale retningslinjer, Kreftregisteret og fagbøker.

En stor takk til mine veiledere for god hjelp og støtte, samt litteraturgruppen for godt samarbeid.

Bodø, 05.06.17

Kristina Benedikte Dahl Olafsen

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.....	1
1.2	Prøvehistorikk blant kvinner med livmorhalskreft og forstadier, med henvisning til andre studier	2
2	Problemstilling.....	4
3	Materiale og metode	5
3.1	Innsamling av data.....	5
3.2	Studiepopulasjon og studiedesign	5
3.3	Krefttype og FIGO-stadium.....	6
3.4	Klassifisering av prøvehistorikk.	6
3.5	Statistiske analyser	7
3.6	Formelle godkjenninger av studien.....	8
4	Resultater	8
4.1	Bakgrunnsdata på aldersfordeling og FIGO-stadium	8
4.2	Herbert’s klassifikasjon.....	8
4.3	Ny klassifisering.....	10
5	Diskusjon.....	11
5.1	”Herbert Class”	11
5.2	Ny klassifisering av prøvehistorikk	14
5.3	Dekningsgrad.....	17
5.4	HPV-testing av alle celleprøver som mål for bedre screening.....	17
5.5	Styrker og svakheter ved studien.....	18
6	Konklusjon.....	20
7	Referanser.....	21
8	Tabeller.....	24
9	GRADE og oppsummeringstabeller.....	29
10	Veilederkontrakt	Feil! Bokmerke ikke definert.

Sammendrag

Formål: Evaluere deltagelse i, og effekten av, screeningprogrammet mot livmorhalskreft hos kvinner med livmorhalskreft sammenlignet med kvinner med cervikale intraepitelliale neoplasier grad 3 (CIN3) og kvinner med normal celleprøve (kontrollgruppe).

Materiale og metode: Prøvehistorikk fra 187 kvinner med livmorhalskreft, 368 kvinner med CIN3 og 743 kontroller med normal prøve i Troms og Finnmark ble analysert. Disse ble gruppert etter alder og FIGO-stadium og ble så kategorisert etter Amanda Herberts klassifisering fra 2009.

Resultat: Herberts klassifikasjon viser at 11% av kontrollene og 26% av kvinner med stadium II-IV ikke hadde vært screenet tidligere. Kvinner med stadium Ia/b lå et sted mellom disse. 31% av kvinner med stadium II-IV mot 13% av kvinnene med CIN3 hadde uregelmessige screeningintervaller. Dette gjaldt 18% av kontrollene og 19% med stadium Ia/b. 66% av kontrollene, 47% av kvinnene med CIN3, 39% av kvinnene med stadium Ia/b og 24% av kvinner med stadium II-IV hadde fulgt screening med normal prøve siste 6 år. Det var ingen forskjell mellom gruppene med tanke på oppfølging og behandling av forstadier. 10% i stadium Ia/b hadde tidligere vært behandlet for CIN2/3. Det var høyest forekomst av uregelmessig screening i alderen 70-85 år, med 30% som hadde mer enn 6 år mellom screeningrundene. Forekomsten av stadium II-IV var høyest i alderen 70-85 år og utgjorde 79% av krefttilfellene i denne gruppen.

Konklusjon: Kvinnene med stadium II-IV hadde dårligere deltakelse i screeningprogrammet enn de andre gruppene. Kvinner med CIN3 og kvinner med stadium Ia/b har lik deltakelse. I forhold til kontroll og oppfølging av unormale prøver var det liten forskjell mellom gruppene. En bør vurdere å utvide screeningalder også til de over 69 år da det er blant disse en finner de høyeste stadium av livmorhalskreft.

1 Innledning

Livmorhalskreft er en av de hyppigst forekomne kreftformene blant kvinner på verdensbasis. Insidensen varierer fra land til land, men forekomsten er lavere i land med organisert screening (1). Etableringen av et nasjonalt screeningprogram i Norge i 1995 har redusert insidensen av livmorhalskreft, og i 2013 ble det anslått at den aldersjusterte insidensen var 30% lavere enn i perioden 1990-94. Screening med celleprøver har hatt en enda større effekt på dødelighet, der den i 2013 var redusert med hele 50% (2). Sasieni et al. estimerte at insidensen av livmorhalskreft i England i 1992 ville ha vært 57% høyere hvis det ikke hadde vært for organisert screening de foregående 5 årene, noe som samsvarer godt med resultatene fra Norge (3). Likevel er insidensen av livmorhalskreft nå på vei opp igjen. I 2014 ble det påvist 338 nye tilfeller av livmorhalskreft i Norge. Det var en økning på 48 nye tilfeller siden 2013. Samme år døde 63 kvinner av sykdommen (4). I 2015 fikk hele 370 kvinner diagnosen livmorhalskreft, og 79 kvinner døde (5). Dette kan blant annet skyldes økning i HPV-smitte gjennom endret seksuell atferd og dårligere oppmøte til screening, særlig blant de yngste kvinnene (4). Insidensen av livmorhalskreft må derfor ses som en funksjon av både bakgrunnsrisikoen i samfunnet, dekningsgraden til screeningprogrammet, sensitiviteten av screeningstestene, utredning og behandling av forstadier (6).

1.1 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Etter omfattende villscreening på 70- og 80-tallet, ble det gjort flere forsøk på å opprette et organisert screeningprogram for å forebygge livmorhalskreft. Konsekvensen av et manglende program har vært overhyppighet av celleprøver fra unge kvinner, og for få prøver fra kvinner over 50 år (2). I 1995 ble det endelig etablert et slikt program, som siden oppstart har sendt ut påminnelsesbrev til alle kvinner i alderen 25-69 år som ikke har tatt celleprøve siste 3 år. Resultatet har vært økt dekningsgrad, færre celleprøver per kvinne og færre celleprøver totalt (2). Målet for screeningprogrammet er å oppdage og behandle forstadier (CIN2-3) før utvikling av livmorhalskreft (2, 7). Livmorhalsprogrammet har som forutsetning at kvinnene selv bestiller time til lege for celleprøve. Alle prøver, positive som negative, rapporteres til Cytologiregisteret i Kreftregisteret og registreres der. Hvis ønskelig kan kvinnen reservere seg mot lagring av personopplysninger knyttet til negative prøver og vil da ikke motta nye påminnelsesbrev (2).

I Norge har de fleste laboratorier gått over fra konvensjonell prøvetaking (Pap-utstryk) til væskebasert cytologi (LBC), der prøvetaking vanligvis utføres av allmennlege eller gynekolog, men det er også enkelte jordmødre som tar celleprøve. Alle har lovfestet meldeplikt av prøveresultater til Kreftregisteret, også private aktører. Prøver som tas som ledd i utredning, behandling og oppfølging skal også meldes. Alle patologilaboratorier overfører data elektronisk til Kreftregisteret (2).

1.2 Prøvehistorikk blant kvinner med livmorhalskreft og forstadier, med henvisning til andre studier

Det er vanskelig å estimere varigheten av den preinvasive fasen til livmorhalskreft for å best kunne finne et passende screeningintervall (7). Hvis en antar at overgangen fra lavgradig- til høygradig dysplasi og kreft går fra CIN1, gjennom CIN2 og 3 og tar minst 10-15 år, burde kvinner som følger screeningprogrammet ha mange muligheter til å oppdage celleforandringer og behandle disse før kreft oppstår. I praksis er det naturlige forløpet mer dynamisk, med remisjon av noen forstadier og progresjon av andre (7).

Det er gjort flere norske studier på dette området, og Gram et al. fant i sin studie fra 1998 at de fleste med cytologisk CIN3 (HSIL) hadde hatt CIN1 (LSIL) eller CIN2 (ASC-H) på tidligere celleprøver (8). Gram fant også at insidensen av CIN3 de tre første årene etter en normal celleprøve var lav. Gikk det mer enn tre år mellom celleprøvene, var risikoen femdoblet. Hun konkluderer med at den observerte insidensen av CIN3 må være en funksjon av screening, da stort sett alle CIN3-lesjoner er asymptomatiske og ikke ville ha blitt oppdaget uten organisert screening (8). I Nygårds et al. studie fra 2005 ble prøvehistorikken til kvinner med histologisk CIN2/3 sammenlignet med prøvehistorikken til kvinner med påvist livmorhalskreft i perioden 2000-2002 (7). Studien viste at langt flere av kvinnene som fikk diagnosen CIN2/3 hadde tilfredsstillende prøvehistorikk, sammenlignet med kvinner som fikk livmorhalskreft (7). I en spansk studie fra 2014 hadde hele 74% av kvinner med livmorhalskreft aldri blitt screenet (9). Resultatene er sprikende og Andersson-Ellström et al. viser i en svensk studie at manglende screening, samt svikt i oppfølging og behandling av celleforandringer er viktigste årsak til livmorhalskreft (10). Han finner at 16% av kvinnene under 60 år ikke hadde vært screenet i forkant av diagnosen og rundt halvparten av kvinnene hadde tidligere atypier som burde vært fulgt opp bedre (10). En annen svensk studie fant tre

områder der screeningprogrammet svikter. Det første området er den store andelen kvinner som ikke følger screeningprogrammet, noe som viser til for lav dekningsgrad. Det andre området er kvinner som får påvist unormale prøver, men likevel utvikler livmorhalskreft. Hos disse kvinnene må man vurdere om tilstrekkelig oppfølging og behandling er gitt, og om noe må forbedres. Det siste området gjelder kvinner med tidligere normale celleprøver og regelmessige screeningintervaller som til tross for dette får kreft. Her ser man på muligheten for mange falske negative prøver (11).

I en studie av Sykes et. al, fra 2005, sammenlignet man kvinner med CIN3 og kvinner med mikroinvasiv livmorhalskreft, og fant at kvinner med CIN3 hadde bedre deltakelse i screeningprogrammet før diagnosen enn kvinner med mikroinvasiv sykdom (12). Hele 78% av kvinnene med CIN3 var screenet siste 3 år før diagnose i forhold til 35% av krefttilfellene. Når det kom til alder var det ingen signifikant forskjell mellom kvinnene med CIN3 og de med mikroinvasiv sykdom (12), mens Nygård et al. finner at for kvinner med livmorhalskreft, med alle stadier sett under ett, var median alder 48 år og 34 år for kvinner med CIN2/3 (7). Gram fant en topp for CIN3 i aldersgruppen 30-34 (8) og Kocken et al. finner en median alder for CIN3 på 38 år (13). Funn fra tidligere studier viser altså at CIN3 og mikroinvasiv livmorhalskreft er mest representert blant de yngste kvinnene og at stadium avanserer med økende alder (7, 9, 14-16).

Kvinner med tidligere forstadier eller som tidligere har vært behandlet for CIN2/3 er fortsatt i risiko for å utvikle livmorhalskreft og har økt risiko i forhold til kvinner med bare negative prøver (10, 13-14, 17-18). Mye tyder på at kvinner med adenokarsinom oftere får påvist normale celleprøver i forkant av diagnose og er bedre screenet enn kvinner med plateepitelkarsinom (9, 15-16).

Ifølge Nygård hadde 58% av kvinnene med CIN2/3 tilfredsstillende prøvehistorikk (7). Av livmorhalskrefttilfellene hadde 48% av kvinnene med stadium I og 13% av kvinnene i stadium II-IV tilfredsstillende prøvehistorikk, der mangelfull prøvehistorikk ga 3,4 ganger økt risiko for å få påvist kreft i stadium II-IV (7).

I en studie av Strander fra 2007 (18) vises det til en betydelig økt risiko for utvikling av livmorhalskreft blant kvinner med CIN3 over 60 år i forhold til yngre kvinner. Dette kan tyde på at celleforandringer progredierer raskere til kreft hos eldre (18). Det er derfor et poeng å vurdere screeningens nytteverdi også over anbefalt screeningalder, da de eldste i samfunnet ofte har hatt dårligere deltakelse før etablering av organisert screening (11, 19) og har oftere fremskreden kreft (3, 7, 10-11, 16, 19). Flere understreker også viktigheten av utredning og

oppfølging av kvinner med symptomer, til tross for normal celleprøve (10, 14-15).

I Herberts studie fra 2009 ble det sett på prøvehistorikken til kvinner boende i Southampton og Sør-Vest Hampshire (SSWH) som fikk påvist livmorhalskreft i perioden 1985-1996 (14). Resultater fra studien viste en betydelig reduksjon i den totale insidensen av livmorhalskreft i årene etter innføring av organisert screening. Denne insidensen gikk ned samtidig som dekningsgraden økte (14). Kvinnene ble klassifisert i 6 kategorier basert på hver enkeltes prøvehistorikk, der kategori 1 og 2 omfattet kvinner som ikke hadde fulgt screening, kategori 3-6 var kvinner som hadde fulgt screening og likevel fått kreft. Disse tilfellene ble omtalt som intervallkreft og var særlig fremtredende blant kvinnene i alderen 20-34 år. Disse kvinnene hadde kort prøvehistorikk og få muligheter til å oppdage preinvasive forandringer før kreft oppsto (14). Flere studier viser samme resultater, der screeningdekningen blant kvinner med livmorhalskreft ligger like under 50% (3, 10, 15) og de fleste med intervallkreft har FIGO-stadium I (3, 7, 10, 14-15). Intervallkreft må kanskje sees på som en delvis suksess av screeningprogrammet, da disse kvinnene har gode prognoser (3, 7, 14). Det er også viktig å poengtere at med økt dekningsgrad vil en økende andel av livmorhalskrefttilfellene være blant screenede kvinner (14-15).

Ved å se på prøvehistorikken til kvinner med livmorhalskreft kan en få en oversikt over hvordan de har forholdt seg til de retningslinjer som er gitt, samt å kunne påpeke svakheter ved programmet som på sikt kan forbedres (8-9, 12, 15-16, 19).

2 Problemstilling

Formålet med denne masteroppgaven er å sammenligne prøvehistorikken til kvinner med livmorhalskreft, kvinner med CIN3 og kvinner med normal celleprøve (kontroller). Gjennom analyser av prøvehistorikk kan jeg studere ulike sider ved screeningprogrammet med hensyn til deltagelse i programmet og hvordan tidligere celleprøver fra kvinner med CIN3 og livmorhalskreft har blitt fulgt opp. Som det går fram av i innledning har ingen av de tidligere studiene jeg henviser til inkludert kvinner med normale celleprøver. Ved å lage en kontrollgruppe av tilfeldig utvalgte kvinner med normale celleprøver i perioden 2012-14, kan man sammenligne disse gruppene for å vurdere hvordan screeningdeltakelse og oppfølging av unormale prøver varierer mellom disse.

3 Materiale og metode

3.1 Innsamling av data

Klinisk patologi ved UNN mottar alle cytologiske og histologiske prøver fra kvinner i Troms og Finnmark. Fagområdet cytologi skal undersøke utstrykspreparater og væskebaserte cytologier fra cervix. Fagområdet histologi tar seg av diagnostisering av biopsier tatt fra cervix (20). All prøvehistorikk på kvinnene i alle tre grupper er hentet fra databasen SymPathy. Dette er et laboratorieinformasjonssystem som følger prøvens gang i laboratoriet til dokumentasjon av mikroskopering av prøven. All histologisk og cytologisk prøvehistorikk samles for hver pasient. I SymPathy brukes det diagnostiske kodesystemet, SNOMED, med T-koder for topografi og M-koder for morfologi som gjør det enkelt å trekke ut data (21-23).

3.2 Studiepopulasjon og studiedesign

Studiedesignet er tre pasientserier bestående av kvinner fra Troms og Finnmark. Den ene gruppen er kvinner som fikk diagnosen livmorhalskreft i perioden 2000-2014 (N=187). Den andre gruppen er kvinner som fikk påvist CIN3 i 2012-2014 (N=380) og den siste gruppen består av et randomisert utvalg kvinner på 2,0% av kvinner som hadde normal celleprøve i perioden 2012-2014 (N=743). Utrekket ble gjort direkte i SPSS med randomiseringsfunksjonen. Til sammen utgjorde prøvehistorikken til disse kvinnene 2493 cytologiske prøver og 896 histologiske prøver. 12 av kvinnene med påvist CIN3 i biopsi viste seg å ha invasiv kreft ved konisering, og disse inngår i videre analyser i gruppen med livmorhalskreft. Prøver som ble tatt i tilknytning til aktuelle diagnose vurderes i relasjon til om de har fulgt/ikke fulgt screeningprogrammet.

Kvinnene ble delt inn i følgende aldersgrupper basert på alder ved diagnose: 17-24/25-44/45-69/70-85 år. Enkelte av kvinnene var utenfor screeningalder, men disse inkluderes likevel i studien for å ha et størst mulig sammenligningsgrunnlag. Kvinnene ble klassifisert ut fra hver enkeltes prøvehistorikk, samt klassifisert ut fra FIGO-stadium. Livmorhalskreftilfellene deles inn i stadium Ia/b og stadium II-IV. CIN3-tilfellene kommer alle inn under stadium 0 (24).

3.3 Krefotype og FIGO-stadium

De to vanligste typene livmorhalskreft er plateepitelkarsinom (SCC) som utgår fra plateepitel og vokser polypøst eller infiltrerende, og adenokarsinom (ACC) som utgår fra sylinderepitel med flere subtyper (1).

Hvert krefttilfelle blir videre delt inn i stadier etter FIGO-systemet som er utarbeidet av "The International Federation of Gynecology and Obstetrics" og baserer seg på en klinisk vurdering av tumorens utbredelse fra stadium 0-IV (24).

3.4 Klassifisering av prøvehistorikk.

Klassifiseringen av prøvehistorikk tar utgangspunkt i den klassifiseringen Amanda Herbert brukte i sin studie fra 2009 (14), men med visse modifikasjoner tilpasset norske retningslinjer. I Norge anbefales kvinner mellom 25-69 år å ta celleprøve hvert 3. år. Kvinnene må ha vært screenet minst en gang i løpet av 6 år for å kunne komme i kategori 3-6. Det er disse kategoriene som i Herberts studie er omtalt som intervallkreft (14). Diagnostisk periode starter med den celleprøven som førte til at diagnosen CIN3 eller livmorhalskreft ble satt.

Herberts klassifikasjon:

1. Ingen tidligere celleprøver registrert, eller siste celleprøve >12 år før diagnose.
2. Siste celleprøve tatt mellom 6 og 12 år før diagnose.
3. Bare normale prøver siste 6 år.
4. Fulgt screening, men påvist lavgradige celleforandringer (ASC-US/LSIL) som ikke er fulgt opp.
5. Fulgt screening, men forsinket/manglende utredning/behandling av funn som skulle vært fulgt opp med biopsi.
6. Normalt screeningintervall, men tidligere behandlet for CIN2/3.

Alle kvinnene ble klassifisert av meg manuelt i Microsoft Excel 2016 og kontrollert av veiledere. Jeg arbeidet med et aidentifisert datasett der hver kvinne hadde et

registreringsnummer knyttet opp til sine prøver. Kvinnene ble først kategorisert etter Herbert's klassifikasjon. I løpet av oppgaven ble jeg sammen mine veiledere oppmerksom på at denne klassifiseringen ikke tok tilstrekkelig hensyn til utfall av siste prøve i forhold til tid siden siste prøve. Sammen utarbeidet vi derfor en ny klassifisering:

Ny klassifisering:

- 1 – Over 12 år mellom celleprøver/ingen tidligere celleprøve.
- 21 – Mellom 4 og 12 år mellom celleprøver. Siste prøve normal.
- 22 – Mellom 4 og 12 år mellom celleprøver. Siste prøve ASC-US eller LSIL.
- 23 – Mellom 4 og 12 år mellom celleprøver. Siste prøve ASC-H eller HSIL.
- 22+23 – Mellom 4 og 12 år mellom celleprøver. Tidligere prøver som har vekslet mellom normal/ASC-US/LSIL/ASC-H/HSIL.
- 3 – Kontroller med normal celleprøve siste 4 år før diagnostisk periode.
- 31 – Under 4 år mellom celleprøver, siste prøve normal.
- 32 – Under 4 år mellom celleprøver. Siste prøve LSIL/ASC-US.
- 33 – Under 4 år mellom celleprøver. Ikke fulgt opp LSIL/ASC-US.
- 34 – Under 4 år mellom celleprøver. Ikke fulgt opp ASC-H/HSIL med biopsi/behandling.
- 33+34 – Under 4 år mellom celleprøver der prøvene har variert mellom LSIL/ASC-US/ASC-H/HSIL og ikke har vært fulgt opp med biopsi/behandling.

3.5 Statistiske analyser

Pasientseriene er analysert som en kasus-kontrollstudie med to kasusgrupper (CIN3/CC) og en kontrollgruppe av kvinner med normal celleprøve.

Klassifisering av prøvehistorikk ble gjort i Microsoft Excel for Mac 2016 versjon 15.22, og analyser av variablene er gjort SPSS, versjon 24.

3.6 Formelle godkjenninger av studien

Prosjektet er vurdert av REK Nord (2011/2397) til å være en kvalitetssikringsstudie og er ikke fremleggingspliktig for komiteen. PVO UNN, Tromsø, har godkjent prosjektet.

4 Resultater

4.1 Bakgrunnsdata på aldersfordeling og FIGO-stadium

Inkludert er prøvehistorikk fra 1298 kvinner. Blant disse var det 743 kontroller, 368 kvinner med CIN3 og 187 kvinner med diagnosen livmorhalskreft. Av krefttilfellene var det 157 tilfeller av plateepitelkarsinom, 29 fikk diagnosen adenokarsinom og ett tilfelle var lymfoepitelt karsinom som ble ekskludert da denne kreftsykdommen ikke nødvendigvis er forårsaket av HPV. I forhold til stadiuminndeling av krefttilfellene, var det 125 (66,8%) kvinner som hadde stadium Ia/b og 62 (33%) kvinner med stadium II-IV.

De fleste kvinnene med diagnosen livmorhalskreft var i alderen 25-44 år, noe som utgjorde totalt 52% av krefttilfellene (tabell 1). Av kvinner med kreft i alderen 25-44 år hadde 85% stadium Ia/b. Også blant CIN3-tilfellene var det høyest forekomst i alderen 25-44 år med en prosentandel på hele 76%. Forekomsten av stadium II-IV var høyest i alderen 70-85 år og utgjorde 79% av krefttilfellene i denne gruppen. Av kvinner med CIN3 var 8% i aldersgruppen 17-24 år. Forekomsten av CIN3 var lavere med økende alder, og bare 0,3% av kvinnene med CIN3 var i alderen 70-85 år (tabell 1). Av kvinner med normal celleprøve (kontrollgruppen) var 52% i alderen 45-69 år (tabell 1).

Gjennomsnittsalderen blant kontrollene var 47,4 år (median 47 år) og 46,6 år (median 43 år) blant krefttilfellene. Blant CIN3-tilfellene var gjennomsnittlig alder ved diagnose 35,2 år (median 33 år).

4.2 Herbert's klassifikasjon

11% av kontrollene hadde aldri vært screenet tidligere (Herbert's kategori 1). Tilsvarende tall for de andre gruppene: 25% med CIN3, 18% med stadium Ia/b og 26% av kvinnene med stadium II-IV (tabell 2). Blant kvinnene med kreft som aldri hadde vært screenet tidligere hadde 58% (22/38) stadium Ia/b og 42% (16/38) stadium II-IV. Høyest forekomst av uscreenede kvinner blant kontrollene var i aldersgruppen 17-24 år, der 76% av kvinnene i denne alderen

aldri hadde vært screenet. Bare 3% av kontrollene i alderen 45-69 år hadde aldri vært screenet (tabell 4).

Herbert's kategori 2 omfatter kvinner med uregelmessig screeningdeltakelse. Blant kvinnene med kreft som hadde mer enn 6 år mellom screeningrundene hadde 56% (24/43) stadium Ia/b og 44% (19/43) stadium II-IV. 13% (48/368) av CIN3-tilfellene og 18% (133/743) av kontrollene kom inn under denne kategorien. Det var høyest forekomst av uregelmessig screening i alderen 70-85 år, med 30% som hadde mer enn 6 år mellom screeningrundene (tabell 4).

Kvinner som hadde fulgt screeningprogrammet med regelmessige prøver og korrekt oppfølging ved funn (Herbert's kategori 3) utgjorde 66% av kontrollene, 47% av CIN3-tilfellene, 39% av de med stadium Ia/b og 24% av de med stadium II-IV. Av alle krefttilfellene utgjorde dette 77% (49/64) av de med stadium Ia/b og 23% (15/64) med stadium II-IV. I alderen 45-69 år hadde hele 71% av kontrollene fulgt screeningprogrammet regelmessig. Rundt 60% av kontrollene i alderen 25-44 år og 70-85 år hadde fulgt screeningprogrammet og fått korrekt oppfølging (tabell 4).

Kvinner med normale screeningintervaller, men som ikke hadde blitt fulgt opp for lavgradige celleforandringer (Herbert's kategori 4) gjaldt 2% av kvinner med stadium Ia/b og 5% med stadium II-IV. For kontrollene og CIN3-gruppa gjaldt dette 4%. Blant kvinnene med kreft i kategori 4, hadde 40% (2/5) stadium Ia/b og 60% (3/5) stadium II-IV. Jevnt over var forekomsten nokså lik i alle aldersgrupper, med den største forekomsten i aldersgruppen 45-69 år på 4%, og den laveste i aldersgruppen 70-85 år på 2%. De andre aldersgruppene befant seg et sted midt mellom disse.

Herbert's kategori 5 omfatter alle kvinner med normale screeningintervaller, men med ASC-H eller HSIL på cytologi som ikke har vært fulgt opp med biopsi. Dette omfattet kun 2% av kontrollgruppa. De andre gruppene lå på 11-12%. Blant krefttilfellene hadde 68% (15/22) av disse stadium Ia/b og 32% (7/22) stadium II-IV. Av alle kvinner med CIN3 var de fleste i denne kategorien i alderen 17-24 år (tabell 4).

Av alle kvinner som tidligere hadde vært behandlet for CIN3 (Herbert's kategori 6) var det 10% i gruppa med stadium Ia/b og 3% blant kvinnene med stadium II-IV. Så man på alle krefttilfellene under ett hadde 87% av disse (13/15) stadium Ia/b og 13% (2/15) i stadium II-IV. Ingen i alderen 17-24 hadde tidligere vært behandlet for celleforandringer (tabell 4).

4.3 Ny klassifisering

Kategori 1 i denne klassifiseringen omfatter kvinner som hadde mer enn 12 år mellom celleprøvene. 12% av kontrollene, 29% av kvinnene med CIN3, 23% av kvinnene med stadium Ia/b og 37% av kvinner i stadium II-IV kom inn under denne kategorien og har derfor ikke deltatt i screeningprogrammet (tabell 3).

Av kvinnene med 4-12 år mellom prøvene (kategori 2) hadde 37% av kontrollene, 28% av CIN3-tilfellene, 29% av kvinnene med stadium Ia/b og 34% av kvinnene med stadium II-IV siste prøve normal (tabell 3).

Så man derimot på kvinnene med uregelmessig screening der siste prøve var ASCUS eller LSIL (kategori 3) var det svært liten forskjell mellom gruppene, det samme gjaldt der siste prøve var ASC-H eller HSIL. Bare kontrollene skilte seg ut her med tilnærmet 0% med uregelmessig deltakelse og siste prøve ASC-H/HSIL (tabell 3).

Kategori 22+23 viser samme tendenser. Der gruppene er tilnærmet like med tanke på siste prøve 4-12 år før diagnose (tabell 3).

45% av kontrollene hadde bare normale celleprøver og regelmessig screeningshistorikk (kategori 3). Av kvinner med CIN3 hadde 26% fulgt screening regelmessig med siste prøve normal (kategori 31). Det samme gjaldt 30% av kvinner med stadium Ia/b og 15% av kvinner med stadium II-IV (kategori 31). Av kvinner med kreft med regelmessig oppmøte til screening og tidligere normale celleprøver, hadde 80% (37/46) stadium Ia/b og 20% (9/46) stadium II-IV (tabell 3).

I kategori 32 og 33 var prosentandelen i alle grupper ubetydelig (tabell 3).

Kvinner med regelmessig screening og forsinket biopsi/behandling (kategori 34) omfattet 1% av kontrollene, 9% av CIN3-kvinnene, 12% av kvinner med stadium Ia/b og 5% med stadium II-IV. Av kvinner med kreft etter regelmessig screening og forsinket biopsi og behandling, hadde 83% (15/18) stadium Ia/b og 17% (3/18) stadium II-IV (tabell 3).

5 Diskusjon

I denne studien har jeg sammenlignet prøvehistorikken til kvinner med livmorhalskreft og prøvehistorikken til kvinner med CIN3. Disse har jeg igjen sammenlignet med en kontrollgruppe med normale celleprøver for å kartlegge deltakelse i screeningprogrammet basert på alder og klassifisering av prøvehistorikk.

5.1 ”Herbert Class”

I Herberts studie som ble publisert i 2009 tar hun for seg prøvehistorikk for kvinner med livmorhalskreft i 1985-1996 (14). Screening ble introdusert i England i 1988 slik at mange av kvinnene i hennes studie tok prøver i screeningsprogrammets spede start, og enkelte før etableringen av programmet (14). I land med opportunistisk screening, der kvinnen ikke får invitasjon til screening, er det ofte uregelmessige intervaller mellom prøvetaking og dårlig kompliance for oppfølging av unormale funn (2, 7-8).

I denne studien fra Troms og Finnmark er dataene hentet fra perioden 2000-2014, minst 5 år etter etableringen av screeningprogrammet i Norge der norske kvinner i screeningalder har mottatt invitasjon til screening og påminnelsesbrev ved manglende oppmøte. I Troms og Finnmark hadde 66% av kvinnene i kontrollgruppen fulgt myndighetenes anbefaling med regelmessige screeningintervaller, og hadde korrekt oppfølging. Ingen av kontrollene var tidligere behandlet for CIN2/3 (per definisjon). Blant alle krefttilfellene var det 34% som hadde normal screening med korrekt oppfølging. 39% (49/125) av disse kvinnene hadde stadium Ia/b og 24% (15/62) hadde stadium II-IV. At Herbert finner en tilsvarende prosentandel på 45% for krefttilfellene i sin studie er overraskende da mange av kvinnene ikke var underlagt et etablert screeningprogram i perioden dataene var hentet fra (14). Man kan anta at rutinene for screening har blitt bedre gjennom de siste årene. Økt oppmerksomhet i media, nye metoder for prøvetaking, HPV-testing og stadig ny forskning på feltet kan ha bidratt til å redusere antall falske negative prøver. Tallene fra denne studien viser likevel en mulighet for mange falske negative prøver som ved ny vurdering kunne ha vist celleforandringer som ikke ble fanget opp på det aktuelle tidspunkt.

Det har ikke blitt gjort noen ny vurdering av gamle celleprøver hos kvinner som senere utviklet kreft i denne studien, men Priest fant i sin studie at 11% av kvinnene med

livmorhalskreft som hadde normal celleprøve siste 6 år før diagnose, hadde HSIL ved ny vurdering av den samme celleprøven (16). Priest finner at 17% av kvinner med livmorhalskreft opplevde forsinkelser i diagnostiseringen (16). Sykes finner i sin studie at forsinket utredning og behandling forekommer oftere blant krefttilfellene enn kontrollene (CIN3) (12). Totalt var det 14% (27/187) av livmorhalskrefttilfellene, 15% (55/368) av CIN3-tilfellene og 6% (41/743) av kontrollene i Troms og Finnmark som opplevde forsinkelser i oppfølging og behandling av forstadier (Herbert's kategorier 4 og 5). Forskjellen mellom CIN3-tilfellene og krefttilfellene i oppfølging og behandling er minimal og man kan derfor anta at begge grupper følges opp likt med tanke på funn ved cytologi, og at forsinket utredning og oppfølging fra helsesystemet ikke er en av hovedfaktorene i utvikling av kreft. Kontrollene hadde i utgangspunktet normal cytologi i perioden 2012-2014 og kun få av disse kvinnene ville naturlig nok hatt celleforandringer i forutgående prøver før studien.

Klinisk patologi ved UNN har purrerutiner der det sendes ut påminnelse til rekvirent dersom det har gått mer enn tre måneder etter anbefalt oppfølgingsprøve ¹. Kreftregisteret sender tilsvarende purring til kvinnen selv dersom det har gått seks måneder etter anbefalt kontrollprøve (2).

Av resultatene ser vi at det er lite som skiller CIN3-tilfellene fra kvinner med livmorhalskreft i tidlig stadium (Ia/b). Histologisk og symptomatisk er det også lite som skiller dem. Ser man kun på kvinner med fremskreden kreft (stadium II-IV), hadde 16% celleforandringer som ikke var fulgt opp. Stadium II-IV var mest representert i de øvre aldersgruppene som er utenfor screeningprogrammet og det er derfor fornuftig å anta at kreftdiagnosen hos disse skyldes dårlig kompliance/deltakelse og ikke primært feil i oppfølging og behandling. Dette stemmer overens med at 57% av kvinnene med fremskreden kreft (stadium II-IV) hadde mer enn 6 år til forutgående prøve.

Herbert fant at 39% av krefttilfellene aldri hadde vært screenet (14), tilsvarende tall var for krefttilfeller i denne studien 20% (38/187). Dette omfatter også de yngste kvinnene som i utgangspunktet var utenfor screeningalder og på denne måten ikke hadde muligheten til å oppdage forstadier på tidligere celleprøver. Ser man på kvinnene i aldersgruppen 45-69 år var det 24% (16/68) som ikke hadde noen tidligere registreringer, og i aldersgruppen 70-85 år gjaldt dette 32% (6/19). Hvis kategori 1 og 2 omfatter alle kvinner som ikke har fulgt screening gjelder dette 43% av krefttilfellene, 38% av CIN3-tilfellene og 29% av kontrollene.

¹ Personlig meddelelse fra biveileder Sveinung Wergeland Sørbye

Deler man derimot krefttilfellene inn etter stadium var det 37% av kvinnene med stadium Ia/b som hadde for dårlig screeningdeltakelse. Som nevnt over gjaldt dette 57% av kvinnene med stadium II-IV.

Livmorhalskreft i tidlig stadium er ofte asymptomatisk, slik som CIN3 (25). Når den største forekomsten av stadium II-IV var blant kvinner i alderen 70-85 år som er utenfor screeningprogrammet, er det rimelig at mange av krefttilfellene ikke ble oppdaget som ledd i screening, men grunnet symptomer som gjorde at kvinnen oppsøkte lege, noe også Herbert konkluderer med (14). Disse kvinnene burde likevel hatt flere muligheter til å oppdage forstadier gjennom screening på et tidligere tidspunkt eller å reagere tidligere på symptomer fra underlivet.

I forhold til mangel på tidligere registrerte prøver lå CIN3- tilfellene og kvinner med stadium II-IV nokså likt, noe som muligens skyldes at CIN3 oppstår blant de yngre kvinnene som kanskje får påvist CIN3 på sin første registrerte prøve, og derfor kommer dårlig ut i denne studien med tanke på screeningdeltakelse.

Alder ved diagnosetidspunkt varierer noe fra studie til studie, der Herbert finner at de fleste krefttilfeller var blant kvinner i alderen 35-49 år (14) og Coldman finner at forekomsten er størst i alderen 30-39 år (17). Kvinnene i Ibanez's studie ligger et sted mellom Coldman og Herbert med størst forekomst i alderen 40-49 år (9). Dette stemmer godt overens med funnene gjort i denne studien med en gjennomsnittlig alder for livmorhalskreft i alderen 46,6 år, noe også Priest og Kirschner finner i sine studier (15, 16). I forhold til de nordiske studiene skiller Lønnberg seg ut ved å finne at høyest forekomst av livmorhalskreft blant finske kvinner var i aldersgruppen 70-80 år (19). Samtidig slutter screeningprogrammet i Finland ved 60 års alder, og kvinner som får forstadier etter dette fanges ikke opp av screening (19). Nygård finner en median alder for CIN3 i alderen 34 år og median alder for stadium I-II mellom 41-48 år, 56-63 år for stadium III-IV (7). Gram finner høyest insidens av CIN3 i alderen 25-29 år (8). Den største andelen CIN3 var for Troms og Finnmark i denne studien i aldersgruppen 25-44 år. I Sykes' studie var gjennomsnittsalder for stadium Ia på 36 år, median alder 31 år (12). For kvinner med CIN3 (kontroller) var gjennomsnittsalderen på 34 år, med median alder 32 år (12). Han har ikke med tilfeller av mer fremskreden kreft i sine studier. At det derfor er lite som skiller kvinner med CIN3 (kontroller) fra stadium Ia med tanke på alder er derfor forståelig og overførbart til resultatene fra Troms og Finnmark.

Gram og Herbert viser til at tidligere forstadier og utført behandling for disse, økte risikoen for livmorhalskreft (8, 14). Gram finner at denne risikoen er 4-5 ganger økt i forhold til resten av befolkningen (8). Totalt hadde 10% av kvinnene med stadium Ia/b i denne studien vært behandlet for CIN2/3, mot én kvinne blant CIN3-tilfellene. Bare 2 av 62 kvinner med stadium II-IV hadde tidligere vært behandlet (tabell 2). I Herbert's studie var 9% av krefttilfellene tidligere behandlet for CIN (14). Retningslinjene anbefaler tettere oppfølging av kvinner som har vært behandlet for celleforandringer de første 10 år etter behandling (26). Det er mulig at disse kvinnene senere er flinkere til å følge opp celleprøver, og derfor havner færre av disse blant kvinnene med fremskreden kreft, slik tallene fra Troms og Finnmark viser. Samtidig bekrefter dette Gram og Herbert's funn om at tidligere behandling for CIN er en risikofaktor for senere utvikling av livmorhalskreft (8, 14).

5.2 Ny klassifisering av prøvehistorikk

Klassifiseringen Herbert brukte i studien fra 2009 (14) hadde enkelte svakheter som vi oppdaget da vi jobbet med denne studien. I Herbert's klassifikasjon er det ikke tatt hensyn til siste prøve før aktuelle diagnose blant kvinnene i kategori 2 og man får dermed ikke kartlagt mulige årsaker til at disse kvinnene har fulgt screening uregelmessig og senere utvikler kreft. En annen svakhet ved denne klassifiseringen er at skillet mellom kategori 1 og 2 blir for skarpt. Hadde du mer enn 5,5 år fra siste prøve i diagnostisk periode havnet du i kategori 2. Hvis det ikke var tidligere registrerte prøver på den aktuelle kvinnen før diagnostisk periode, havnet hun i kategori 1. Dette blir noe unyansert da flere kvinner kan ha hatt en normal prøve i løpet av en 5,5 årsperiode, men går man lenger tilbake i prøvehistorikken ser man at kvinnen har hatt perioder med minst 10-15 år mellom prøvene. Ibanez viser nettopp til den lave sensitiviteten av en enkelt normal celleprøve (9).

I Gram's studie (8) viser hun til at risikoen for å få påvist CIN3+ etter minst en normal Pap-smear siste 3 år før diagnostisk periode er like lav som den ville vært om kvinnen hadde normal Pap-smear samme året som aktuell diagnose ble stilt. Gikk det mer enn 3 år mellom prøvene var derimot risikoen for å få påvist CIN3 etter en påfølgende normal Pap-smear langt høyere. Hun konkluderte videre med at kortere screeningintervaller derfor ikke var nødvendig, men at screeningintervallene heller ikke måtte være lenger enn 3 år (8). Av Gram's funn ser man viktigheten av en klassifisering som opererer med noe kortere

screeningintervaller enn det Herbert gjør i tillegg til å ta hensyn til resultat av siste prøve før diagnostisk periode, også blant kvinnene med uregelmessig screening.

Den nye klassifiseringen jeg utarbeidet sammen med veiledere tar hensyn til nettopp dette. En slik klassifisering har jeg ikke funnet i tidligere studier, men den gir et godt bilde av deltakelse og kompliance, og kan gi et bedre bilde av årsaksforhold som fører til at kvinnen får livmorhalskreft. Ser man på hele prøvehistorikken i stedet for kun siste prøve før diagnostisk periode gir dette også et riktigere bilde av kvinnens fullstendige screeningdeltakelse.

Nygård understreker dette i studien fra 2005, der han blant annet sier at det var forskjell i rute til diagnose mellom kvinner som fikk diagnosen CIN2/3 og kvinner som fikk påvist fremskreden kreft (7). En langt høyere prosentandel av kvinner som fikk påvist CIN2/3 hadde ASC-H/HSIL eller høyere på siste cytologi før biopsi enn kvinner som fikk påvist mer fremskreden kreft. Han opererer også med et screeningintervall på 4 år for å skille mellom gruppene og at kvinnen burde hatt minst 2 normale celleprøver med jevne screeningintervaller gjennom hele prøvehistorikken for å være adekvat screenet (7). Hvis kvinnen ikke har vært screenet tidligere, eller det går mer enn 12 år mellom prøvene tilbake i tid, holder det derfor ikke at hun hadde en normal prøve siste 4 år. Denne måten å klassifisere på går dypere inn i kvinnens prøvehistorikk.

Ved at flere av studiene referert til i denne oppgaven påpeker muligheten for mange falske negative prøver, kan man anta at ved flere normale prøver gjennom prøvehistorikken vil risikoen for livmorhalskreft reduseres betraktelig. Det ble derfor satt en grense på 4-12 år mellom prøvene i den nye klassifiseringen for å bli vurdert til å ha deltatt med uregelmessige intervaller, og mer enn 12 år, også tilbake i tid, mellom prøvene for å bli vurdert som ikke å ha deltatt.

Av kontrollene var det 12% som hadde mer enn 12 år mellom prøvene. Dette gjaldt 29% av CIN3-tilfellene, 23% av kvinnene med stadium Ia/b og 37% av kvinnene med stadium II-IV (kategori 1). At denne prosentandelen for CIN3-tilfellene er høyere enn for kvinner med stadium Ia/b kan forklares med at CIN3, som nevnt tidligere, opptrer blant yngre kvinner enn livmorhalskreft og gjør at de derfor i større grad ikke har tidligere prøver.

For kvinnene som hadde mellom 4 og 12 år mellom celleprøvene med siste prøve normal (kategori 2), gjaldt dette 37% av kontrollene. De fleste av kontrollene har hatt normale prøver hele veien. Blant kvinnene med CIN3 og kvinnene med stadium Ia/b var det 29% som

hadde mellom 4 og 12 år mellom prøvene og siste prøve normal. Tilsvarende tall var for stadium II-IV, 34%. Flere av disse kvinnene kan altså ha hatt 2-3 screeningrunder uten celleprøve, noe som gir stor risiko for utvikling av livmorhalskreft, noe også Gram og Nygård viser til i sine studier (7, 8). At flere av kvinnene med stadium II-IV hadde normal prøve 4-12 år før diagnose stemmer godt overens med det Nygård viser til i sin studie, da en unormal celleprøve kan være beskyttende mot fremskreden livmorhalskreft da kvinnen vil bli flinkere til å følge opp med kontroller, og at nettopp asymptomatiske lesjoner har blitt fanget opp i screening (7).

Blant kvinner som hadde mellom 4-12 år mellom screeningrundene, og for dårlig oppfølging, finner vi jevnt over få kvinner i alle gruppene, men 5% av kvinnene med livmorhalskreft i stadium II-IV hadde ASCH/HSIL på siste celleprøve. Disse kvinnene har altså ikke blitt fulgt opp med biopsi eller behandling og kan antas å ha fått livmorhalskreft som en direkte følge av forsinket utredning. Disse krefttilfellene kunne muligens vært unngått, selv om den bakenforliggende årsaken til at behandling ikke ble gitt ikke kommer frem av dataene tilgjengelig.

Den høyeste andelen kvinner med mindre enn 4 år mellom screeningrundene og siste prøve normal, var i kontrollgruppen og utgjorde 46% av kontrollene (kategori 3). 26% av kvinnene med CIN3 og 30% av kvinnene med stadium Ia/b hadde regelmessig screening, med normal prøve siste 4 år før diagnose (kategori 31). Bare 15% av kvinnene med livmorhalskreft i stadium II-IV hadde fulgt screening, med minst en normal celleprøve siste 4 år før diagnose.

Ut fra disse tallene kan man se at uregelmessig screeningdeltakelse var forbundet med høyere stadium av kreft. Siden det ikke har blitt foretatt noen ny vurdering av celleprøver blant kvinnene som fikk kreft til tross for regelmessig screeningdeltakelse, er det heller ikke mulig å gjøre annet enn å antyde en mulighet for mange falske negative prøver.

9% av kvinner med CIN3, 12% av kvinner med stadium Ia/b og 5% av kvinner med stadium II-IV hadde regelmessig deltakelse, men forsinket biopsi og behandling av høygradige celleforandring. Om tilfellene av forsinket utredning og oppfølging skyldes feil hos helsepersonell eller hos kvinnene selv har vi ingen opplysninger om. Aktuelle scenarioer kan være forsinkelser ved forsending eller forsinket svar på prøvene til pasienten. Pasienten mottar ikke prøvesvar grunnet flytting, eller feil adresse, og antar at dette betyr at prøven var normal og etterlyser ikke prøvesvaret. Bytting av fastlege kan også føre til at prøvesvar ikke

kommer fram. Kvinnene kan også utsette biopsi og behandling grunnet svangerskap, medisinsk behandling eller andre årsaker.

5.3 Dekningsgrad

Dekningsgraden er kanskje den viktigste faktoren for et vellykket screeningprogram. Hvis ikke dekningsgraden er høy nok, vil en heller ikke fange opp nok kvinner med forstadier til å redusere forekomsten av livmorhalskreft. Generelt vil kvinner som ikke møter til screening ha høyere risiko for livmorhalskreft, delvis på grunn av økt bakgrunnsrisiko.

Fra årsrapporten for livmorhalsprogrammet 2013-2014 (2) finner man at i perioden 2010 til 2014 hadde 73,9% av kvinner i alderen 25-69 år tatt minst en celleprøve siste 5 år. I løpet av en 10-årsperiode, fra 2005 til 2014 var dekningsgraden på 83,0%. Naturlig nok sank dekningsgraden betraktelig etter fylte 70 år og bare 14,0% av kvinnene i alderen 80-84 år hadde tatt celleprøve i perioden 2010-2014 (2). Dekningsgraden etter 10 år viser også til hvor mange som faller helt utenfor screeningprogrammet. Det er altså 17% av norske kvinner som ikke har tatt celleprøve siste 10 år, i aldersgruppen 25-69 år (2). I 2013 hadde 37,9% av kvinnene med livmorhalskreft tatt celleprøve i løpet av de siste 3,5 år før diagnose, av disse hadde 60,2% bare normale celleprøver. I løpet av en 10-årsperiode hadde 60,0% av kvinnene tatt minst en celleprøve, av disse hadde 54,4% bare normale celleprøver (2). Det rapporteres også om økt dekningsgrad i Norge de siste årene, særlig blant kvinner i alderen 25-34 år (2). I denne studien fra Troms og Finnmark kan ikke dekningsgrad vurderes fordi vi ikke har data for kvinner som aldri har vært screenet. Samtidig er dekningsgraden ifølge årsrapporten lavest i Finnmark for alle aldersgrupper sammenlignet med de andre fylkene i Norge (2).

5.4 HPV-testing av alle celleprøver som mål for bedre screening

Langvarig infeksjon med HPV er i dag regnet som nødvendig for utvikling av CIN og påfølgende livmorhalskreft. Dette betyr at uten HPV vil ikke kreft oppstå (8). Dette er særlig viktig for utviklingen av preventive metoder som sammen med celleprøve fra cervix kan redusere forekomsten av livmorhalskreft. HPV-vaksine og screening med HPV-test er slike metoder (8). De vanligste HPV-typene involvert i grove celleforandringer og kreft, er HPV 16- og 18, som er ansvarlig for minst 70% av krefttilfellene. HPV er seksuelt overførbart og

multiple seksualpartnere er en viktig risikofaktor (1). Også livsstilsfaktorer som røyking har vist seg å øke risikoen for livmorhalskreft. Kvinner som av ulike årsaker har redusert immunforsvar har en betydelig økt risiko for persisterende HPV-infeksjon og utvikling av kreft. Det er beregnet at nærmere 80% av kvinner vil smittes av HPV i løpet av livet, der nærmere 90% av infeksjonene vil gå i spontan remisjon i løpet av 1-3 år (1). De fleste CIN1 og CIN2 går tilbake av seg selv, og sjeldnere utvikler de seg til CIN3. Det er kun en mindre andel (12-30%) av CIN3-tilfellene som utvikler seg til kreft, men det er i dag umulig å forutse hvilke kvinner med CIN3 som vil utvikle kreft uten behandling. I Norge anbefales derfor behandling av alle kvinner med CIN2 og CIN3 (27). Etter oppdagelsen av HPV-infeksjon som årsak til celleforandringer og livmorhalskreft, har man begynt å se på muligheten for at HPV-test kan supplere cervixcytologisk prøve, eller erstatte denne i screening (28). Det er særlig tre områder at bruken av HPV-test er, og kan bli, aktuell. Enten som bruk i primærscreening, der HPV-test erstatter cytologisk prøve. Det andre området er bruk av HPV-test i triage av lavgradige celleforandringer (ASC-US eller LSIL), for å vurdere hvem av kvinnene med lavgradige celleforandringer som trenger videre utredning, og hvem som kan gå tilbake til screening. Det siste området er HPV-test for oppfølging av kvinner som tidligere har vært behandlet for forstadier ("test of cure") (28). Fra juli 2005 ble det anbefalt å bruke HPV-testing i triage av kvinner med ASC-US eller LSIL, samt for de med uegnet prøve (28). HPV-testregisteret ble etablert og her registreres alle HPV-tester utført på kvinner i Norge. Registeret inneholder opplysninger om hvilken type HPV test som er benyttet, og testresultatene av denne (2). Rapporter viser at HPV-test som sekundærscreening gjør at en større andel kvinner blir anbefalt videre utredning og det blir lettere å skille lav- og høyrisikokvinner fra hverandre (28).

5.5 Styrker og svakheter ved studien

En styrke ved denne studien er at det er inkludert kliniske opplysninger om stadium av livmorhalskreft for å best mulig danne et bilde av screeningens nytteverdi, og for bedre å kunne se forskjeller og likheter mellom gruppene. Siden CIN3 og kreft i stadium Ia/b oftest er asymptomatiske, er det ofte lite forskjell i prøvehistorikk ved sammenligning av disse gruppene. Det er også en styrke å inkludere en kontrollgruppe av kvinner med normale prøver, for å se om det er en vesentlig forskjell i screeningdeltakelse mellom gruppene. Dette har ikke blitt gjort i noen av studiene jeg refererer til. Det gjør studien mer omfattende i

forhold til analysering av data og mer overførbart til norske kvinners deltakelse i screeningprogrammet. Selv om Herberts klassifisering fra 2009 er brukt for å analysere kvinnene i denne studien, er de ulike kategoriene modifisert for å best mulig kunne tilpasses de norske retningslinjene.

I denne studien er alle aldersgrupper inkludert for å få en størst mulig studiepopulasjon av krefttilfeller. En svakhet ved dette er at det kan påvirke vurderingen av screeningens nytteverdi ved at kvinner utenfor screeningalder tar celleprøve som del av symptomutredning, og ikke som ledd i screening. For å best kunne vurdere effekten av screening må man først og fremst se på kvinnene i screeningalder. Dette har jeg forsøkt å ta høyde for ved å skille de ulike aldersgruppene fra hverandre og analysere disse hver for seg. På denne måten kan man likevel få et inntrykk av screeningeffekten i ulike aldersgrupper, og da særlig i alderen 25-69 år. En annen svakhet ved studien er at det er få opplysninger om kvinnene i forhold til endring av bosted som kan ha gitt et uriktig bilde av at kvinnene ikke har fulgt opp celleprøver. Kvinners utredning og behandling kan også i enkelte tilfeller ha vært utsatt grunnet svangerskap eller sykdom. Disse kan likevel ha vært fulgt opp på en tilfredsstillende måte ut fra deres daværende tilstand. Flere av kvinnene som fikk CIN3 eller livmorhalskreft tidlig i 20-årene kommer under kategori 1 for manglende deltakelse, selv om disse strengt tatt ikke hadde hatt mulighet til å screenes ved flere anledninger. Dette har jeg tatt for meg i diskusjonsdelen og har hatt hovedfokus på manglende screeningdeltakelse i de øvre aldersgruppene som burde hatt flere celleprøver registrert.

Denne studien har en forholdsvis liten studiepopulasjon av livmorhalskrefttilfeller, mens flere av studiene jeg refererer til har nokså store studiepopulasjoner. Man kunne gått lenger tilbake i tid for å finne flere livmorhalskrefttilfeller, men den tidsrammen for diagnostisering som her er valgt stemmer best overens med screenings situasjonen i dag. Jeg mener det vil være lite hensiktsmessig å gå tilbake til tidlig 80- og 90-tall, da screeningtilbudet var et helt annet da enn vi har i dag.

6 Konklusjon

Screening har en viktig funksjon i forebyggingen av livmorhalskreft, og da spesielt kreft i stadium II-IV. En større andel av kvinnene med fremskreden kreft i denne studien ville trolig ha blitt fanget opp på et tidligere stadium ved regelmessig oppmøte til screening. Det er lite som skiller CIN3-tilfellene fra kvinner med stadium Ia/b med tanke på screeningdeltakelse. Oppdagelsen av mikroinvasiv kreft er likevel en viktig del av screeningprogrammet som gjør at kvinner får behandling på et tidlig stadium og dermed har gode prognoser.

Selv om kvinner med livmorhalskreft hadde dårligere deltakelse i screeningprogrammet enn de øvrige gruppene, var det likevel en stor andel som hadde fulgt screeningprogrammet med normal prøve siste 4-6 år før diagnose. Dette tyder på mange falske negative prøver. Det understreker behovet for mer sensitive screeningmetoder som HPV-test i primærscreening, cotesting eller HPV-testing til kvalitetssikring av normale celleprøver, samt regelmessige screeningintervaller gjennom livet.

Screeningprogrammets effekt må sees ut fra dekningsgrad og kvinnenes initiativ til å søke lege for celleprøve med regelmessige intervaller. Det var jevnt over få kvinner i alle grupper som hadde fått for dårlig oppfølging av forstadier, noe som tyder på at feilen ikke ligger hos de som yter helsetjenesten men i kvinnenes deltakelse. Med et stort fokus på livmorhalscreening i media kan man håpe på at oppmøte til screening vil øke de nærmeste årene, og at kvinner med symptomer blir utredet, også ved normal celleprøve. Høy dekningsgrad av HPV-vaksine vil forhåpentligvis føre til en nedgang av livmorhalskreft i årene som kommer. En bør også innføre HPV-test som exit-test for kvinner etter fylte 60 år, eller vurdere å utvide screeningalder til kvinner eldre enn 69 år da det er blant disse kvinnene en finner de høyeste stadium av kreft.

7 Referanser

1. Bain C, Norman J, Ramsden I, et al. Gynaecology illustrated. 6th ed. Edinburgh: Elsevier : Churchill Livingstone; 2011; X: s. 183
2. Gry Baadstrand Skare SL. Årsrapport 2013-2014: Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Kreftregisteret: Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, 2015 Contract No.: ISBN: 978-82-90343-90-6.
3. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E og The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. BJC. 1996; 73: 1001-1005
4. Ursin G. Kreftformer som kan forebygges, øker mest.
<http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Kreftformer-som-kan-forebygges-oket-mest/> (18.01.16)
5. Cancer in Norway 2015. Kreftinsidens, mortalitet, overlevelse og prevalens i Norge. Norsk sammendrag CiN 2015. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/norsk_sammendrag-cin.pdf (09.12.16)
6. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. J Med Screen. 2002;9(2):86-91.
7. Nygård JF, Nygård M, Skare GB og Thoresen SØ. Screening histories of women with CIN2/3 compared with women diagnosed with invasive cervical cancer: a retrospective analysis of the Norwegian Coordinated Cervical Screening Program. Cancer Causes and Control. 2005; 16:463-474
8. Gram IT, Macaluso M, Stalsberg H. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III, and cancer of the cervix uteri following a negative Pap-smear in an opportunistic screening. Acta Obstet Gynecol Scand. 1998; 77:228-232
9. Ibanez R, Alejo M, Combalia N, et al. Underscreened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain: A Need to Rethink the Screening Interventions. BioMed Research International. 2015; Article ID 605375, 9 p.
10. Andersson-Ellström A, Seidal T, Grannas M og Hagmar B. The pap-smear history of women with invasive cervical squamous carcinoma: a case-control study from Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79: 221-226

11. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, et al. Screening-Preventable Cervical Cancer Risks: Evidence From a Nationwide audit in Sweden. *JNCI*. 2008; 100:622–629
12. Sykes PH, Reddy J, Peddie DJ. Does regular cervical screening protect women from microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix? A retrospective case- control study. *BJOG*. 2005; 112: 807-809
13. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 441-50
14. Herbert A, Anshu, Gregory M, et al. Invasive cervical cancer audit: a relative increase in interval cancers while coverage increased and incidence declined. *BJOG*. 2009;116(6):845-53.
15. Kirschner B, Junge J, Poll S, et al. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. Elsevier. *Gynecologic Oncology*. 2011; 120: 68-72.
16. Priest P, Sadler L, Peter J, et al. Pathways to diagnosis of cervical cancer: screening history, delay in follow up, and smear reading. *BJOG*. 2007;114:398-407
17. Coldman A, Philips N, Kan L. et. Al. Risk of invasive cervical cancer after three consecutive negative pap smears. *J Med Screen* 2003; 10: 196-200
18. Strander B, Andersson-Ellström, Milsom I og Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ*. 2007: 1-6
19. Lønnberg S, Anttila A, Luostarinen T, et al. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int. J. Cancer*. 2013; 132: 2134-2140
20. Informasjon om avd. for klinisk patologi. Universitetssykehuset i Nord-Norge. (Sist oppdatert 15.11.13).
<https://vpn.uit.no/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E6861612E6162++/informasjon-om-avdelingen/category29085.html> (22.04.16)
21. Tieto corporation. LIMS wiki. (Sist oppdatert 04.02.15).
http://www.limswiki.org/index.php/Tieto_Corporation (26.04.16)
22. Sømløse laboratorier: optimal drift av kliniske LIS-systemer. Tieto: løsninger for sykehus. <https://www.tieto.no/bransjer/helse-og-velferd/losninger-sykehus-tieto/somlose-laboratorier-tieto> (26.04.16)

23. Distance reporting in digital pathology: a study on 950 cases. NCBI. (Sist oppdatert 30.04.15). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4421888/> (26.04.16)
24. Kristensen GB. Stadier ved livmorhalskreft. Oncolex: onkologisk oppslagsverk. (Sist oppdatert 18.04.13). <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Stadier> (27.04.16)
25. Kristensen GB. Symptomer ved livmorhalskreft. oncolex: onkologisk oppslagsverk. (Sist oppdatert 18.04.13).
<http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Symptomer> (22.03.17)
26. Munk AD. Nye rutiner for oppfølging etter unormale celleprøver og konisering. Krefregisteret. Kristiansand 2016.
<https://www.krefregisteret.no/globalassets/masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/fagdag-2016/fagdag2016-ane-cecilie-munk.pdf> (26.04.17)
27. Kristensen GB. Årsaker til livmorhalskreft. Oncolex: onkologisk oppslagsverk. (Sist oppdatert 18.04.13). <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Arsaker> (26.04.17)
28. Haldorsen T, Skare GB, Bjørge T. Sekundærskanning med HPV-tester i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Krefregisteret. Oslo 2011.
29. Folkehelseinstituttet. Smittevernveilederen. Humant papillomavirus (HPV), genitale infeksjoner - veileder for helsepersonell. (Sist oppdatert 21.02.16).
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale-/#inkubasjonstid> (26.04.17)

8 Tabeller

Tabell 1 Bakgrunnsdata

	Kontroll N=743	CIN3 N=368	CC N=187
	%	%	%
Alder			
17-24	2,8	8,2	1,6
25-44	41,5	76,4	51,9
45-69	52,2	15,2	36,4
70-85	3,5	0,3	10,2
Stadium			
Ikke CC	100,0	100,0	0
IA	0	0	32,6
1B			34,2
II	0	0	18,7
III			10,2
IV			4,3

Tabell 2 Herbert klassifisering

	Kontroll N=743 %	CIN3 N=368 %	Ia/b N=125 %	II-IV N=62 %
Herbert klasse				
Klasse 1	10,9	25,3	17,6	25,8
Klasse 2	17,9	13,0	19,2	30,6
Klasse 3	65,7	46,5	39,2	24,2
Klasse 4	3,8	3,8	1,6	4,8
Klasse 5	1,7	11,1	12,0	11,3
Klasse 6	0	0,3	10,4	3,2

Tabell 3 Total screening

	Kontroll N=743 %	CIN3 N=368 %	Ia/b N=125 %	II-IV N=62 %
Total screening				
Klasse 1	12,1	28,5	23,2	37,1
Klasse 21	36,7	28,0	28,8	33,9
Klasse 22	1,3	3,3	0	1,6
Klasse 23	0,3	2,4	2,4	4,8
22+23	0,1	0	0,8	0
Klasse 3	45,9	0	0	0
Klasse 31		25,8	29,6	14,5
Klasse 32	0	0,3	0	0
Klasse 33	2,2	1,9	2,4	1,6
Klasse 34	1,3	9,2	12,0	4,8
33+34	0	0,5	0,8	1,6

Tabell 4 Alder fordelt på Herbert klasse

	Herbert klasse	Kontroll N=743 %	CIN3 N=368 %	Ia/b N=125 %	II-IV N=187 %
Alder					
17-24	1	76,2	53,3	100,0	100,0
	2	0	0	0	0
	3	23,8	16,7	0	0
	4	0	6,7	0	0
	5	0	23,3	0	0
	6	0	0	0	0
25-44	1	17,2	25,3	13,8	11,8
	2	15,6	12,1	21,3	17,6
	3	62,0	49,5	45,0	47,1
	4	3,9	2,8	2,5	11,8
	5	1,3	10,0	8,8	11,8
	6	0	0,4	8,8	0
45-69	1	3,1	10,7	17,9	31,0
	2	19,8	25,0	15,4	37,9
	3	70,9	46,4	30,8	13,8
	4	4,1	7,1	0	0
	5	2,1	10,7	20,5	17,2
	6	0	0	15,4	0
70-85	1	0	0	50,0	26,7
	2	30,8	0	25,0	33,3
	3	65,4	100,0	25,0	20,0
	4	0	0	0	6,7
	5	3,8	0	0	0
	6	0	0	0	13,3

Tabell 5 Alder fordelt på total prøvehistorikk

	Total screening	Kontroll N=743 %	CIN3 N=368 %	Ia/b N=125 %	II-IV N=62 %
Alder					
17-24	1	76,2	53,3	100,0	100,0
	21	4,8	3,3	0	0
	22	0	3,3	0	0
	3	19,0	0	0	0
	31	0	10,0	0	0
	33	0	6,7	0	0
	34	0	23,3	0	0
25-44	1	17,5	27,8	21,3	29,4
	21	35,4	28,1	28,7	35,3
	22	1,6	2,8	0	0
	23	0,3	2,5	1,3	5,9
	22+23	0,3	0	0	0
	3	41,9	0	0	0
	31	0	28,5	33,8	17,6
	32	0	0,4	0	0
	33	1,9	1,8	2,5	5,9
	34	1,0	7,8	11,3	0
	33+34	0	0,4	1,3	5,9
45-69	1	4,6	19,6	20,5	37,9
	21	39,7	39,3	28,2	34,5
	22	1,3	5,4	0	0
	23	0,3	3,6	5,1	6,9
	22+23	0	0	2,6	0
	3	50,0	0	0	0
	31	0	21,4	25,6	10,3
	33	2,6	0	2,6	0
	34	1,5	8,9	15,4	10,3
	33+34	0	1,8	0	0
70-85	1	7,7	0	50,0	40,0
	21	34,6	100,0	50,0	33,3
	22	0	0	0	6,7
	3	53,8			
	31	0	0	0	20,0
	34	3,8	0	0	0

9 GRADE og oppsummeringstabeller

Referanse: Sasieni, PD. J Cuzick. E Lynch-Farmery. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. British journal of Cancer: 1995. 1001-1005			Studiedesign: Case-Control
			GRADE
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Vurdere effektiviteten av screening ved å se på prøvehistorikk til kvinner med og uten livmorhalskreft	<p>Studiepop: Case N=348 Control N=677</p> <p>Sted: 24 selv-valgte distrikt fra 9/14 engelske regioner + Wales og Skottland.</p> <p>Screeningintervall: 5 år</p> <p>Datainnhenting: Case: all invasiv og microinvasiv CC hentet fra lokale pat. labor. Diagnosedato, stadium, histologi, fødselsdato, navn og adresse samlet for hver case. Control: 2 kontroller per case matchet for alder hentet fra FHSA. 1 kontroll fra samme GP som case og 1 fra annen praksis. Kontroller både med og uten screeningshistorie inkludert.</p> <p>Screeninghistorier fra FSHA og fra cyt. Lab.</p> <p>Anonymisert data sendt til en av forfatterne for sammenligning og analyse.</p> <p>Ekksklusjon: hysterektomerte, prøve siste 6 mnd før diagnose</p> <p>Microinvasive tilfeller separert i flere av analysene. Delvis screening-suksess.</p>	<p>Stadium: 90 hadde Ia, 186 hadde Ib eller verre, 24 hadde I (ikke spes. A eller B), 48 hadde ukjent.</p> <p>78% av kreft < 50 år hadde stadium I, 56% < 35 år hadde stadium Ia vs. 14% 65-74 år hadde Ia. Ingen over 75 hadde stadium Ia.</p> <p>45% med > Ia manglet prøvehistorikk vs. 29% blant kontroller (p=0,002).</p> <p>Ingen signifikant forskjell i prøvehistorikk mellom Ia og kontroller.</p> <p>Screening-dekning sank med økende alder.</p> <p>75+ år: ingen forskjeller i dekning mellom case og control.</p> <p>Ca. 50% av caser < 70 hadde uadekvat screening og oppfølging siste 5 år.</p> <p>18,5% < 65 år utviklet invasiv kreft ila. 3 år etter neg. prøve.</p> <p>Ingen signifikant forskjell mellom case og kontroll ift. unormal prøve etterfulgt av to neg. kontrollprøver.</p> <p>22% med Ia og 9% med Ib eller verre (alle under 65 år) fikk diagnose over 6 mnd etter kolposkopi-krevende cyt. (svikt i oppfølging). 50% av disse ventet over 1 år.</p> <p>Kontroller hadde oftere nylig normal prøve enn caser.</p> <p>Ia: de fleste screeningdetektert og symptomfrie.</p> <p>Insidens av CC (micro og fullt invasiv) hadde vært 57% høyere uten screening siste 5 år (CI -28-86%), eller 75% høyere for kvinner < 70 år (CI 31-115%)</p> <p>Totalt 36% av CC < 70 år kunne vært forhindret med adekvat screening.</p> <p>13% av alle pasienter < 70 år hadde prøvehistorikk som indikerte uadekvat oppfølging av smears som krevde kolposkopi.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kasus-kontroll fra sammenliknbare befolkningsgrupper – Ja - Sammenliknbare ift viktige bakgrunnsfaktorer – Ja - Kasusgruppens diagnose tilstrekkelig validert – Ja - Kontrollgruppen fri for sykdommen – Uklart - Tatt hensyn til konfunderende faktorer – Ja - Eksponering for screening målt og gradert likt i gruppene – Ja - Den som målte eksposisjonen blindet – Ikke relevant - Var responsraten tilstrekkelig? – Ikke relevant <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ stor sample size - Tatt hensyn til sosioøkonomisk status - Data overførbare til egen oppgave - Representativt for resten av befolkningen i UK. <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ikke alle case-tilfeller hadde 2 kontroller. - Litt uklare konklusjon ift formål. - Data kun fra 1992. - Selvvalgte distrikter (kan være bedre dekning i enkelte distrikter), men likevel såpass mange distrikter at de burde være representative for resten av Storbritannia. - Lite informasjon om screeningprogrammet mtp screeningalder.
Konklusjon	Denne typen audit burde integreres i monitoreringen av et hvert screeningprogram. Med økt dekning vil proporsjonen av krefttilfeller som har vært screenet siste 5 år også øke. Disse kvinnene representerer de som utvikler kreft til tross for screening. Suksessen av programmet må derfor måles i endring av insidens og stadiuminndelingen av kreft. Screening forhindret mellom 1100 og 3900 tilfeller av CC i UK i 92.		
Land	3 poeng: moderat til alvorlig dyskariose (kolposkopi)		
Storbritannia	2 poeng: mild dyskariose		
	1 poeng: borderline		
År data innsamling	2 neg. påfølgende kontroller gir 0 poeng og regnes som første neg. smear.		
1992			

<p>Referanse: Nygård JF, Nygård M, Skare GB og Thoresen SØ. Screening histories of women with CIN 2/3 compared with women diagnosed with invasive cervical cancer: a retrospective analysis of the Norwegian Coordinated Cervical Cancer Screening Program. Cancer causes and control. 2005;16(4): s463-474</p>			<p>Study design: Case-series</p>
			<p>GRADE ☺☺☺</p>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Sammenligne prøvehistorikken til kvinner med CIN2/3 eller ACIS, med kvinner i ulike stadier og subtyper av livmorhalskreft</p>	<p>Data: Kreftregisteret, CIN-registeret og Cytologiregisteret er slått sammen ved bruk av PIN. All prøvehistorikk fra 01.01.92 og utover.</p> <p>Studiepop: kvinner med påvist CIN 2/3, ACIS eller ICC i perioden 2000-2002 (N=9370) CIN2/3 eller ACIS (N=8586)</p>	<p>CIN tilfeller: 83% var CIN3 Krefttilfeller: 76% SCC, 16% ACC, og 7% andre.</p> <p>Alder ved diagnose: - Median alder for preinvasive lesjoner var 34 år. - Median alder for SCC I og IV var henholdsvis 41 og 63 år. - Større forskjell i alder ved diagnose mellom stadium IV og I (22 år) enn mellom stadium I og CIN3 (7 år).</p> <p>Deteksjonsmåte: - Vanligste vei til CIN2+ diagnose var en HSIL siste 6 mnd før histologisk diagnose. - Kvinner med avansert ICC var dårligere screenet enn kvinner med CIN2/3. 40,9% av ICC II-IV var ikke screeningdetektert, i forhold til 1,2% av CIN2/3 - Av kvinnene med CIN2/3 med en smear tatt i diagnostisk periode, var LSIL eller HSIL mer vanlig enn blant kvinner med ICC, mens tvetydig eller normal smear var vanligere blant kvinner med ICC.</p> <p>Screeninghistorie: - 10% av kvinnene med CIN3 manglet Pap smears under screeningperioden, dette gjaldt 26% av kvinnene med SCC I og 66-79% av kvinnene med SCC II-IV. - Kvinner diagnostisert med ICC I eller CIN2/3 hadde oftere flere tidligere normale Pap smears i prøvehistorikken, sammenlignet med kvinner diagnostisert med ICC II-IV. - Kvinner diagnostisert med CIN2/3 og stadium I hadde høyest unormale Pap smears før diagnose. - 58% av kvinner med CIN2/3, 48% med ICC I og 13% av kvinner med stadium II-IV hadde adekvat prøvehistorikk. - Mangelfull prøvehistorikk ga en 3,4 ganger høyere risiko for å diagnostiseres med stadium II-IV kreft, sammenlignet med CIN2/3. 1,2 ganger høyere risiko hvis sammenlignet med stadium I kreft. - Rundt 50% av kvinner med ACC hadde adekvat screening historikk.</p> <p>Konklusjon: En stor andel av kvinnene diagnostisert med ICC hadde stadium I og adekvat prøvehistorikk. Disse kvinnene har svært gode prognoser og burde vurderes som et suksessfullt resultat av screening. Ingen forskjell i prøvehistorikk mellom CIN2/3 og ICC 1.</p>	<p>Studien basert tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja</p> <p>Sikret at utvalget ikke var selektert? Ja. Alle med CIN 2/3/ACIS/ICC i 2000-2002</p> <p>Klare inklusjonskriterier for utvalget? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ikke relevant</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei, fordel for studien</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ikke relevant</p> <p>Objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja</p> <p>Er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ja</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Retrospektiv</p> <p>Styrker: - Stor sample size.</p> <p>Svakheter: - Organisert screening i Norge ble innført først i 95, men prøvehistorikk for kvinnene er samlet fra 01.01.92 og utover, altså 3 år med opportunistisk screening. Men dette er vanskelig å unngå hvis man skal ha lang nok tid å følge kvinnenes prøvehistorikk retrospektivt. - Den eldste kvinnen var 92 år. For gammel til å kunne vært inkludert i organisert screening.</p>
Konklusjon	<p>Kvinner med ICC (N=777) ble inndelt etter stadium og type kreft: SCC, ACC og OCC.</p> <p>Eksklusjon: kvinner med histologisk verifisert lesjon de siste 12 mnd før første diagnose i 2000.</p> <p>Diagnostisk periode: Fra første unormale Pap smear før CIN2+ diagnose. For kvinner uten Pap smear eller de med bare normale prøver, startet den diagnostiske perioden 24 mnd før histologisk diagnose.</p>		
Land	Norge		
År data innsamling	2000-2002		
	<p>Kriterier for adekvat screening:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En normal Pap smear ila. de siste 4 årene av screeningperioden 2. Minst 2 normale Pap smear ila. hele screeningperioden 3. Ved unormal Pap smear i screeningperioden skal det også være en påfølgende normal Pap smear registrert i samme periode. <p>Statistisk metode:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 95% CI ble kalk. med eksakt metode for å beskrive proporsjoner, og binominal metode for medianer. - Quantile regresjon for å teste forskjeller i median alder. - Multinomial logistikk regresjonsmodeller for å kalkulere OR med 95% CI. - Alle analyser gjort i Stata versjon 8.2 		

Referanse: Gram T.I. Macaluso M. Stalsberg H. Incidenc of cervical intraepithelial neoplasia grade III, and cancer of the cervix uteri following a negative Pap-smear in an opportunistic screening. Acta Obstet. Gynecol. Scand 1998; 77: 228-232		Study design: Cohort	
		GRADE	☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Se på betydningen av prøvehistorikk (ant. Neg pap-smears og tid siden siste neg. Pap-smear), for utviklingen av CIN3 og CC i et opportunistisk screeningprogram.	<p>Studiepop: N= 41212 kvinner</p> <p>Sted: Institutt for Samfunnsmedisin og medisinsk biologi ved UiT.</p> <p>Index smear: - Datoen for første neg. Pap-smear</p> <p>Materiale: Et utvalg av alle journaler som angikk cervikale prøver i perioden 1972-89. Hvert utvalg inneholdt fødselsdato og nr, henvisningsnr, dato for diagnose og type prøve og opptil to koder for diagnose.</p> <p>Endepunkt: - Diagnose med en av infeksjonene under - Diagnose CIN3 - Cervical biopsi - Siste cervikale smear ved studieslutt.</p> <p>Inklusjon: Analytisk kohorte - Født mellom 1920 og 1969 - Henvist fra Troms og Finnmark. - Ingen tidligere CC eller CIN - Ingen tidligere cervical biopsi - Negativ entry Pap-smear registrert i patologiregisteret mellom 1980-89</p> <p>Sub-kohorte: så lenge kvinnen er fri for CIN3. Skal være uavhengig av utfallet, selv om økt risiko i noen studier. - Kvinner som utviklet cytologisk diagnostisert chlamydia, herpes simplex, trichomonas vaginalis eller HPV under oppfølging - Infeksjonskohorte: Kvinner som entret oppfølging med en negativ smear og hadde en positiv smear for forstadier senere</p> <p>Statistikk: Aldersjustert insidensrate (IR): direkte metode (SAS) -Poisson regression (EGRET) -Eksakt metode (SAS) -95% CI</p>	<p>Gjennom 175673 personår av observasjoner, ble 379 CIN3 tilfeller og 17 CC-tilfeller identifisert.</p> <p>Signifikant: - Liten økning i insidens av CIN3 de første tre årene etter en neg. Pap-smear, men deretter en femdoblet økning i insidens etter mer enn 3 år.</p> <p>Ikke signifikant: - Ant. neg. smears før diagnosen CIN3 hos kvinner som fikk diagnosen direkte etter en neg. Pap-smear. - Kvinner > 3 år siden siste neg. Smear hadde en økt risiko (RR=1,3 CI 0,6-3,2) hvis diagnostisert direkte etter en neg. Pap-smear. - Aldersjustert IR for CIN3 var høyest blant kvinner 25-29 år og sank deretter med alder. - De fleste med CIN3 ble diagnostisert med en CIN1 eller CIN2 før den endelige diagnosen. - Sterk positiv assosiasjon mellom tid siden siste neg. Smear og risiko for CIN3 - Insidensen av CIN3 er en funksjon av screening siden de fleste er asymptomatiske. - Unge kvinner har flere smears per kvinne og har hyppigere deltakelse enn eldre. - Kvinner med neg. Pap-smear siste 3 år har samme risiko for CIN3 direkte etter neg. Smear som de som hadde en pap-smear ila det siste året. - Ikke Pap-smear oftere enn hvert 3. år, men heller ikke sjeldnere.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>- Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? – Ikke relevant</p> <p>- Var de eksponerte representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? - Ja</p> <p>- Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningspopulasjonen/populasjonen som de eksponerte – Ikke relevant</p> <p>- Var studien prospektiv? - Ja</p> <p>- Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? – Ikke relevant</p> <p>- Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? – Ja</p> <p>- Er det utført frafallsanalyser som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som fullførte/ble fulgt opp? - Usikkert</p> <p>- Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? - Ja</p> <p>- Er det tatt hensyn til mange nok kjente konfunderende faktorer i studiens design/gjennomføring? - Nei</p> <p>- Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? - Ikke relevant</p> <p>Svakheter:</p> <p>- Ingen informasjon om behandling og hvis en CIN1/2 ikke fører til behandling vil muligens flere av disse følge det naturlige forløpet og ende i en CIN3 diagnose som antatt og assosiasjonen mellom tid fra siste neg. Smear til CIN3 blir derfor høy.</p>
Konklusjon			
Prøvehistorikken påvirker diagnostiseringen av CIN3 i et opportunistisk screeningprogram gjennom tid siden siste neg. Pap-smear, men ikke antall neg. Pap smear. Dette støtter livslang screening.			
Land			
Norge			
År data innsamling			
1980-89			

Referanse: Ibáñez R, Alejo M, Combalia N. Et. Al. Underscreened women remain overrepresented in the pool of cervical cancer in screening interventions. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. Volume 2015			Study design: case-control
			GRADE ☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Se på effekten av screening ved å analysere prøvehistorikken i de 10 årene før studieentry blant kvinner med og uten CC i 2000-2011.	Studiepop: Case: N= 323 CC Control: 23782 Sted: Catalonia Screening: opportunistisk, men anbefalt til kvinner 25-65 år med 3 års intervaller.	Signifikant: -Tidl. cyt. identifisert blant 78,8% av kontrollene og blant 26,2% av CC-tilfellene. P<0,0001. Justering for aldersforskjeller viser at tidl. cyt. blant CC-tilfellene var 70% lavere enn blant kontrollene. -Kvinner med ACC oftere cyt. siste 3 år før diagnose enn de med SCC -Alder sterkt assosiert med stadium. P<0,05. Kvinner<40 år: oftere stadium I. Stadium II-IV oftere blant kvinner>60 år. -Kvinner med normal cyt. var eldre enn kvinner med unormal cyt. P=0,003 -Ca 50% av neg. cyt (56,7%) og 80% av de pos. ble gjort ila 3 år før CC diagnose. P=0,029 -Proporsjonen av uscreenede kvinner blant CC-tilfeller var mye høyere enn i andre studier. -Kvinner med manglende cyt. var eldre enn kvinner uten.	Sjekkliste: - Kasus-kontroll fra sammenliknbare befolkningsgrupper – Ja - Sammenliknbare ift viktige bakgrunnsfaktorer – Ja - Kasusgruppens diagnose tilstrekkelig validert – Så godt som mulig - Kontrollgruppen fri for sykdommen – Ja - Tatt hensyn til konfunderende faktorer – Usikkert - Eksponering for screening målt og gradert likt i gruppene – Ja - Den som målte eksposisjonen blindet – Ikke relevant - Responsraten tilstrekkelig? – Ikke relevant Styrker: - Bra størrelse på sample. - Informasjon rapportert fra 6 ulike sykehus, som alle viste like data. - Stor kontrollgruppe. - Review av tidligere negativ cytologi for perioden 2000-2007 Svakheter: - Kontroller ikke matchet til case med år for diagnose. - Ikke gjort rede for andre faktorer enn alder i forhold til screeningdekning. - Visste lite om stadium av sykdom. - Ingen review av neg. cytologi etter 2007
Konklusjon	Dekning 2008-2011: 70% (privat og offentlig sektor)	Andre funn: - Kvinner med CC gj.snitt 12,6 år eldre enn kontrollene. (54,4 vs. 41,9) - 323 CC (23-96 år): 76,8% SCC, 23,2% ACC - De fleste CC i alderen 40-49 år (26,2%) - Ukjent CC stadium blant 40,9% - Flest ASC-US, ASC-H og AGC ble diag. alderen 40-49 år - LSIL for det meste diag. hos de <40 år (85,7%) - 12 av CC < 30 år. Av disse manglet 66,7% cyt. og 41,6% av disse stadium I, 4 hadde ACC. - 73,8% av kvinnene med CC manglet tidl. cyt. - >1/3 av CC blant kvinner > 60 år. Blant disse manglet over 80% prøvehistorikk - 37% normal cyt. ila de 3 årene før diag. av de med reg. prøvehistorikk. - Dårlig sensitivitet av en enkelt prøve. - Kvinner med ADC hadde oftere tidl. neg. Cyt. enn kvinner med SCC. - SCC 9,9%, ADC 17,8% hadde cyt. ila 3 år før diag.	
Manglende prøvehistorikk var ekstremt vanlig blant CC-tilfellene i forhold til kontroller. Organiserte tiltak for å redusere andelen uscreenede kvinner og bruk av høyt sensitive HPV- tester vil senke CC byrden.	Inklusjon: Case -Diagnostisert med CC på 6 ulike patologiavd. i Catalonia mellom jan 2000-des 2011. Data: Case -Kliniske journaler siste 10 år før diagnose. -Tidl cyt, tid siden siste cyt, alder ved diagnose, type og stadium av CC.		
Land	Eksklusjon: -Prøver siste 6 mnd før diagnose. -Ikke-evaluerbar cytologi. -Manglende alder		
Spania			
År data innsamling	Kontroller: -Trukket ut kvinner med normal cytologi fra 1/6 patologi avd. -Bodde i området i 2007 -Info. om prøver siste 10 (neg. eller positive) år før negativ prøve og alder på kvinnene fra samme kilde som casene.		
2000-2011	Statistikk: Logistisk regresjon for å bestemme OR. 95% CI. Proporsjonale forskjeller sammenlignet med kjikvadrat med P<0,05		


Referanse: Andersson-Ellström A, Seidal T, Grannas M. Et.al. The pap-smear history of women with invasive cervical squamous carcinoma: a case-control study from Sweden. Acta obstet. Gynecol. Scand 2000; 79: 221-226

Study design: case-control

GRADE



Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Belyse eventuelle svakheter ved screening i Värmland, hvor screening ble etablert for mange år siden, ved å se på deteksjonen av SCC i relasjon til cytologisk screening	<p>Studiepop: Case n =112 Kontroller: n=112.</p> <p>Screeningalder: 20-59 år</p> <p>Screeningintervall: 3 år Påminnelser per brev, men ingen reinvitasjon hvis ikke oppmøte før neste screening . Alle født etter 1930 ble invitert</p> <p>Dekning: mellom -94 og- 97 hadde 90% mellom 20-62 år minst 1 smear. (inkl. Opportunistiske smears). Mindre reduksjon i mortalitet i Värmland enn i nabofylket.</p> <p>Data: - Alle CC og cytologi diagnostisert ved avd. For klinisk patologi i Karlstad. - Alt materiale på cyt. og hist. hentet fra patologisk database. - Kliniske filer hentet fra avd. For gyn. for stadiuminndeling av CC.</p> <p>Statistikk: Frekvensen av tidl. normale og unormale smears i case-gr opp til diagnose ble sammenlignet med frekvensen i kontrollgr.</p>	<p>Casegruppen: 31/112 var døde i 1998, en hadde flyttet fra Värmland. Yngste=24 år og eldste 98 år.</p> <p>Signifikante funn: - Blant kvinner <60 år ble langt flere CC i stadium I funnet enn blant eldre. 79% vs. 30% p<0,001 - Minst 16 caser (13<60 år) tidl. behandlet for SCC in situ. Bare 4 kontroller. P<0,01. - 32 caser <60 år ved diagnose (46%) hadde tidl. atypier. Bare 6 i kontrollgruppa. P<0,001. - Flere kvinner diag. med st. I blant de som hadde tatt Pap-smear siste 3 år, enn de med lengre intervaller, eller ingen pap-smears. P<0,001. Tendens i alle aldersgr. - Kvinner med tidl. atypi hadde oftere stadium I ved diagnose. P<0,01.</p> <p>Andre funn: - Kvinner 40-59 mindre deltakelsen siste 3 år blant caser. - 68% av caser <60 år hadde blitt kontrollert < 3 år før CC-diag. - De fleste CC i alderen 40-49 år. - Ca 16% av CC-kvinner manglet prøvehistorikk. - 18/112 case hadde bare neg. Pap-smears inntil 3 mnd før diag. I gj. snitt 3,7 år fra siste neg. til diag. De hadde i gj.snitt registrert 2,4 tester. 4/18 var 20-29 år, 4/18 var 30-39 år og 10/18 var 40-49 år. - 61/90 smears fra 43 caser var alle normale i perioden 6mnd- 3 år før diagnosen. Gj. snittlig tid siden forrige normale test var 19 mnd. - Av 44 kvinner med avansert kreft hadde: 66% ingen tidl. smear registrert, 4 av disse var inviterte. - Screening bidrar tidl. oppdagelse og bedre prognose av CC. - Fall i insidens av CC er relatert til frekvensen av screening. - Høy insidens av CC i Värmland ift. resten av Sverige på tross av god dekning og veletablert program, kan skyldes høyere frekvens av HPV. Regionale forskjeller beh. og oppf. kan også spille inn. - Færre CC hos kvinner 50-59 år enn tidl. - Effekt av screening for eldre kvinner kan ikke estimeres siden kvinner over 60 ikke blir invitert. - God dekning blant de fleste kvinner i screening-alder selv blant CC-tilfellene.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kasus-kontroll fra sammenliknbare befolkningsgrupper – Ja - Sammenliknbare ift viktige bakgrunnsfaktorer – Ja - Kasusgruppens diagnose tilstrekkelig validert – Uklart - Kontrollgruppen fri for sykdommen – Uklart - Tatt hensyn til konfunderende faktorer – Ja - Eksponering for screening målt og gradert likt i gruppene – Ja - Den som målte eksposisjonen blindet – Ikke relevant - Var responsraten tilstrekkelig? – Ikke relevant <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "out of 69 patients younger than 60 years, 11 of the cases had no recorded cytology sample, compared to seven of the control." Får ikke dette til å stemme med tabell. For kvinner <69 år finner jeg at 12 caser og 8 kontroller mangler prøvehistorikk. - Ingen review av prøver.
Konklusjon			
Oppfølging og behandling av CIN 2/3 må bedres for å oppnå en videre reduksjon i insidensen av CC			
Land			
Sverige			
År data innsamling			
1990-97			

Referanse: Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S. Screening-Preventable Cervical Cancer Risks: Evidence From a Nationwide Audit in Sweden. JNCI 2008; 100:622–629			Study design: Case-control
			GRADE
			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet var å sette standarden for rutinescreening og gjøre en vurdering av årsakene til at CC fortsatt oppstår til tross for organisert screening og videre utlede prioriterte tiltak for å bedre screeningprogrammet.	Sted: Sverige Studiepop: 1230 kasuser 5x1230 kontroller (26 ekskludert) Alder: 23-60 år Aldersgrupper: 21-29/30-65/66-> Screening intervall: 3 år / 5 år (50+)	- Kvinner som ikke hadde tatt cyt. Innen anbefalt intervall hadde økt risiko for CC, enn kvinner med riktig intervall. - Risikoen var økt for alle aldersgrupper ved mangelfull screening. - Risikoen for andre histologiske typer enn SCC var også økt. - Kvinner som ikke hadde tatt cyt. Med anbefalt intervall hadde økt risiko for avansert kreft.	Sjekkliste: - Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? - Ja - Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? – Ja - Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? – Ja - Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? – Ja - Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? – Ja - Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? – Usikkert - Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? - Ikke relevant - Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? - Ikke relevant
Konklusjon			
Uregelmessige screeningintervaller var hovedårsaken til CC-dødelighet. Screeningprogrammet var like effektivt for kvinner i alle aldre, også i forhold til CC av annen histologi enn SCC.	Data: Det svenske kreftregisteret Klassifisering av CC: alder ved diagnose, og FIGO-stadium (IA, IB, II+) Statistikk: Pearson X ² test	- Blant screened kvinner med korrekt intervall hadde de med unormal prøve større risiko for CC enn de med normal prøve (11,5% av CC-kvinnene).	- Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? – Usikkert - Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? - Ikke relevant - Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? - Ikke relevant
Land			
Sverige			
År data innsamling			
jan 1999-des 2001			
			Styrke: - Landsdekkende studie - Fra nyere tid Svakhet: - Deltakelse i screeningprogrammet ikke studert, da bare noen fylker hadde ID på når og hvem invitasjoner hadde blitt sendt ut. - Forskjell fra fylke til fylke på hvordan de nasjonale retningslinjer følges. - Histologiske prøver ikke arkivert for 40 av kasusene, men ble likevel inkludert i analysene. - Ingen klar klassifisering av prøvehistorikk

Referanse: Sykes PH, Reddy J, Peddie D.J. Does regular cervical screening protect women from micro invasive squamous cell carcinoma of the cervix? A retrospective case-control study. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology: 2005. Vol. 112 – 807-809			Studiedesign: retrospektiv case-control
			GRADE ☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenligne prøvehistorikken til kvinner med microinvasiv SCC med prøvehistorikken til kvinner med CIN 3 for å vurdere om regelmessig screening beskytter kvinner mot microinvasiv SCC.	<p>Studiepop: Case n=29 (1A1), control n=55 (CIN3)</p> <p>Sted: Canterbury</p> <p>Datainnsamling: Case: alle med diagnosen microinvasiv SCC fra gynekologiske kreftdatabasen for aktuelle institusjon.</p> <p>Kontroller: 2 aldersmatchede kontroller med CIN 3 per case. Hentet fra kolposkopisk database. Randomisert</p> <p>Index: Første unormale prøve som førte til aktuell diagnose.</p> <p>Screeningintervall: hvert 3. år</p> <p>Inklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Case: alle med SCC 1A1 98-01. Alle gjennomgått behandling og review av prøve. - Kontroller: Diagnose CIN 3 mellom 98-01. Biopsier tatt etter standard på sykehusets lab. og alle behandlet. <p>Ekksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Case: avanserte stadier - Kontroll: invasiv sykdom <p>Klassifisering: 5 aldersgr</p> <p>Statistikk:</p> <p>Kalkulert at 28 case og 56 kontroller ville gi en 80% sikkerhet med $\alpha^2 = 0,05$ for å finne forskjell hvis 50% av casene og 80% av kontrollene hadde en normal smear ila de siste tre årene før diagnose.</p> <p>X^2 for sammenligning av grupper</p>	<p>Signifikant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38% av casene og 13% av kontrollene hadde ingen smears siste 6 år før index smear. P=0,0007 - 35% av casene og 78% av kontrollene hadde tatt en smear siste 3 år. P=0,00008 - Kontroller var mer trolig til å være med i NCSP før index enn casene. 85% vs. 65% P=0,038 <p>Andre funn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontroller hadde i gj.snitt 2 smears hver ila siste 6 år. Case hadde i gj.snitt 1,3 hver. - Caser oftere henvist med HSIL i forhold til kontroller. 82% vs. 65%. - Caser var oftere predikert til å være CIN 3 eller verre ved kolposkopi enn kontroller. 62% vs. 29%. - Caser hadde i gj.snitt 4 år mellom index og siste smear. Kontroller hadde i gj.snitt 2 år. <p>Ikke signifikant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Forskjell i alder mellom case og control. De fleste var i begge grupper < 40 år. - Forskjell mellom gruppene ift: røyking, symptomer eller tidligere CIN - Trolig en latensperiode før utvikling av microinvasiv sykdom - Kvinner med microinvasiv sykdom hadde mindre regelmessig screening enn CIN3-tilfellene. - Insidens av microinvasiv kreft kan skyldes lange screeningintervaller, forsinkelser, og testsensitivitet - Dekning på rundt 72% i Canterbury - Økt dekning med 3. årige intervaller beskytter 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kasus-kontroll fra sammenliknbare befolkningsgrupper – Ja - Sammenlignbare ift. viktige bakgrunnsfaktorer – Ja - Kasusgruppens diagnose tilstrekkelig validert – Ja - Kontrollgruppen fri for sykdommen – Ja - Tatt hensyn til konfunderende faktorer – Ja - Eksponering for screening målt og gradert likt i gruppene – Ja - Den som målte eksposisjonen blindet – Ikke relevant - Responsraten tilstrekkelig? – ikke relevant <p>Styrke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Review av alle case-samples - Gjort analyser for å vurdere mulighet for bias uten signifikante endringer. - Alle prøver tatt på samme sykehus av en liten gruppe patologer. <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liten sample size - Review gjort av patolog fra samme sykehus. Burde kanskje vært en uavhengig patolog. - Aldersgr. 63-70 år fantes det bare 1 kontroll pga. mangel på CIN3 i denne gr. (utelukking av denne gr. skapte ingen endring i resultatene) - Pasienter valgt fra ulike databaser.
Konklusjon			
Kvinner med microinvasiv SCC hadde lengre screeningintervaller enn kvinner med CIN 3. Denne studien viser at hvis flere følger retningslinjene om 3-årig screeningintervall vil insidensen av microinvasiv SCC reduseres.			
Land			
New Zealand			
År data innsamling			
1998-2001			

Referanse: Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta S, Singh N. Invasive cervical cancer audit: a relative increase in interval cancers while coverage increased and incidence declined. BJOG 2009;116:845–853.		Study design: Caseseries	
		GRADE	☺☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke prøvehistorikk til kvinner med ICC over en 12-årsperiode gjennom introduksjonen av organisert screening for å vurdere effektiviteten av det.	<p>Sted: Southampton/SW Hamshire</p> <p>Studiepop: ca 220 000. 382 CC</p> <p>Screeningalder: 20-64 år</p> <p>Aldersgr: 20-34/35-49/50-64/65+</p> <p>Tidslinjer: 85-87, 88-90, 91-93 og 94-96</p> <p>Screening intervall: 3 yrs / 5 yrs (50+)</p> <p>Data: Wessex Regional Health Authority database. Lokale laboratorier, journaler og GP. Klassifisering CC: symptomat, screening- detektert fullt invasive eller screening-detektert microinvasiv</p> <p>Inklusjon: kvinner boende i SSWH med ICC mellom 85-96</p> <p>Eksklusjon: Hysterektomerte, test siste 6 mnd før diagnose</p>	<p>Insidens av screenede og uscreenede kvinner kunne ikke bli kalkulert for 1985-87 eller 1988-90 da disse data på screeningdekning ikke var tilgjengelige.</p> <p>Av 382 kvinner med ICC hadde: 148 (38.7%) Ingen cytology (cat. 1), 61 (15.9%) screenet mer enn 5,5 år før diagnose (cat. 2) 173 (45.2%) hadde blitt screenet ilt. de siste 5.5 årene (intervallkreft: kat 3–6)</p> <p>Signifikant: - Kategori 1 (N=148): ant. krefttilfeller blant kvinner uten tidl. cytologi viste en klar nedgang over de fire tidsperiodene, særlig mellom 88-90 og 91-93, da call og recall ble introdusert. P=0,015. ICC økte med alder og stadium P<0,00001.</p> <p>- Kategori 3-6: Intervallkreft utgjorde 31,5% av CC I 85-87 og 48,6% av CC I 94-96. Hele 63,7% I 91-93. P=0,002. Økende intervallkreft med synkende alder P<0,00001 og stadium P<0,00001. Sannsynlighet for at CC var screening-detektert økte utover i kategoriene 3 til 4 og 4 til 5 P=0,00001 (totalt sett var CC like ofte symptomatisk som screeningdetektert).</p> <p>- Årlig insidens av CC i tidl. screenede kvinner sank fra 20.1 til 10.9 per 100 000 kvinner mellom 91-93 og 94-96 P=0,008</p> <p>Andre tendenser: - Største antall CC blant kvinner 35–49 år - Kat 1: 85/113 > 65 manglet cyt. Mer symptomatisk og fullt invasive CC I denne gr. - Kat 2: ingen signifikant nedgang av CC her. 29,5% av kvinnene hadde tidligere unormal cyt. - ACC eller ACIS utgjorde 24,2% av alle CC og det var ingen forskjell I utbredelsen I de tre hovedkat. - Screeningdetekterte utgjorde 126 (33,0%) av alle krefttilfeller og ble inndelt I microinvasive og fullt invasive. - Lav sensitivitet av en enkelt test.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>- Studien basert tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja</p> <p>- Sikret at utvalget ikke var selektert? - Ja</p> <p>- Klare inklusjonskriterier for utvalget? - Ja</p> <p>- Er svarprosenten høy nok? - Ikke relevant</p> <p>- Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? - Nei, fordel for studien</p> <p>- Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? - Ikke relevant</p> <p>- Objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Så godt som mulig</p> <p>- Er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ja</p> <p>- Var registreringen av data prospektiv? Retrospektiv</p> <p>Styrker:</p> <p>- Stor studiepopulasjon og data hentet over mange år.</p> <p>Svakheter:</p> <p>- Ikke nok hist. cyt på CC tidlig i perioden (første årene av st.) - Data fra 1985-1996, publ. 2009 - Dårlig samsvar mellom formål og konklusjon. Har ikke besvart hva som er årsakene til at kreft ikke blir forhindret i en screenet populasjon. - Variasjon i aldersinndeling. Ikke konsekvent med aldersinndeling (les: tabell 1, der de også har med en kategori >65). I artikkelen omtaler de både kvinner i alder mellom 20 og 60 og kvinner i aldersgruppe 25-65.</p>
Konklusjon			
Intervallkreft burde ses på som en proporsjon av passende kvinner screenet innen same periode og ikke som en proporsjon av alle krefttilfeller. Studien viser viktigheten av presis cytology, god oppfølging, hurtig utredning og effektiv behandling av høygradige lesjoner.			
Land			
England			
År data innsamling			
1985-1996 (år)			
Screening introdusert i 1988	<p>Prøvehistorikk – rute til diagnose</p> <ol style="list-style-type: none"> Ingen cytologi Cytologi > 5,5 år før diagnose Neg. cytology ilt. Siste 5,5 år før diagnose Tidlige kontroller for lavgradig eller uegnet cytology ilt. siste 5,5 år før diagnose, men ingen anbefaling om kolposkopi Anbefalt nærmere u.s. mer enn 6 mnd før diagnose, men inge behandling reg. Tidligere behandlet for CIN før diagnose <p>Kategori 3–6 = 'intervall kreft'</p> <p>Statistikk: Kjikvadrat: forskjell mellom proporsjoner/ kjikvadrat trend</p>		

Referanse: Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wählin , Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. Gynecol Oncol 2011: 120-68-72			Design: caseseries
			GRADE
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Se på prøvehistorikken til alle kvinner med CC i en dansk screeningpopulasjon. Målet var å vurdere suboptimale sider ved screeningprogrammet og evaluere viktigheten av screening i utviklingen av CC.	<p>Sted: København, Danmark</p> <p>Studiepop: 202.534 cytologiske prøver, 112 tilfeller av livmorhalskreft</p> <p>Screeningalder: 23-65</p> <p>Aldersgrupper: 20-34/35-49/50-64/65+</p> <p>Screening-intervall: 3 år/5 år (50+)</p> <p>Database: The Danish National Pathology Data Bank. Data fra to sykehus. Hvidovre- og Hillerød universitetssykehus. Begge bruker SlideWizard computer screening program for cervical-cytologisk prosessering og et automatisert cytologisk screening system (FocalPoint automated analyzer).</p> <p>Klassifisering:</p> <ol style="list-style-type: none"> Deficient screening history (45,5%) <ol style="list-style-type: none"> No cervical cytological screening performed within 3,5 years of cancer diagnoses; <50 years Whitin 5,5 yrs of diag 50 and 65 years No screening test performed between 55 and 65 yrs among women > 65 years (oldest 91 yrs) False neg cytology (>=HSIL at review)(9,8%) False neg histology (>=CIN 2 at review)(1,8%) Regular scr history (normal at review)(40,2%) Review not possible (2,7%) <p>Prøvene ble revurdert av vedkommende som stilte originaldiagnosen og av en uavhengig patolog. Ved uoverenstemmelse mellom disse så en siste patolog over prøvene og diagnose ble satt etter flertallets vurdering.</p>	<p>Totalt 112 kvinner fikk påvist CC i denne perioden.</p> <p>Gj.snittsalder 46.6 år ± 15.8 år (23–91 år).</p> <p>Histologiske diagnoser: 62 (55.4%) SCC, 20 (17.9%) microinvasiv SCC, 25 (22.3%) ADC og 5 CC av annen histologi. FIGO stadium IA til stadium IV.</p> <p>Totalt 91.1% (41 av 45 kvinner) av kvinnene med intervallcancere ble diagnostisert med stadium I; 51.1% stadium IA (23 tilfeller) og 40.0% stadium IB (18 tilfeller). Bare en kvinne i denne gruppen hadde stadium II og 3 kvinner (6.6%) hadde stadium III.</p> <p>51 (45.5%) kvinner hadde manglende screening historikk, mens 45 (40.2%) kvinner hadde fulgt screening og hadde normale prøver ved revurdering.</p> <p>11 (9.8%) kvinner hadde falsk negativ cyt. og 2 kvinner hadde falsk negativ hist. Hos tre av kvinnene var revurdering av prøver ikke mulig.</p> <p>Årsaken til alle intervallcancere må antas å være pga. feil i prøvetaking, men kan ikke ekskludere muligheten for rask utvikling av neoplasia etter prøve.</p> <p>Livmorhalskreft blant kvinner med mangelfull prøvehistorikk må sees i sammenheng med alle kvinner i bakgrunnspopulasjonen som faller inn under denne kategorien, og ikke som en proporsjon av alle tilfeller.</p> <p>Kvinner diagnostisert med intervallcancere har ofte et lavere stadium av kreft, men ikke signifikant ved aldersjustering. Flest ADC blir funnet i denne gruppen, men ikke konklusive data.</p> <p>Større del av CIN som utvikles til kreft med økende alder.</p> <p>Viktig med økt dekning, bedre oppfølging av kvinner med symptomer på tross av normale prøver, og riktig prøvetaking.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totalt materiale – ikke selektert - Ja - Klare inklusjonskriteriene Ja - Er svarprosenten høy nok? - Ikke relevant - Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? - Nei - viktig for studien! - Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? - Ikke beskrevet tilstrekkelig i materiale og metode - Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? - Ja - Kun en behandlingsgr - Ikke relevant - Var registreringen av data prospektiv? - Både prospektiv og retrospektiv studie <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle CC totalt ved to lab'er. - Komplette data for hist. type/stadium - Nærmest komplette scr hist/behandlinger? Flyttinger i Danmark? - Rescreening av alle smears/histologies <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alder ikke enhetlig analysert. Ikke konsekvent definisjon av screeninghist etter alder (strengest for de < 50 år, < 3,5. Eldste 91 år (måtte ha tatt siste prøve mellom 55 og 65 årsalder.) - Liten sample size (n=112) (kun 2008/09, kunne ha tatt med flere år) - Kunne ha tatt med LSIL/ASCUS som svikt i intervall scr. <p>Aim på slutten av innledningen ikke samstemt med aim i abstrakt!</p>
Konklusjon			
Mer enn 45% av tilfellene med CC var pga. mangelfull screening, noe som viser viktigheten av god dekning og screening-opptak. 40% intervallcancere viser at kvinner med symptomer må følges opp ytterligere til tross for tidligere normale prøver. Til sist viser 9,8% falske negative prøver, til sider ved screeningprogrammet som må forbedres.			
Land			
Danmark			
År data innsamling			
2008-2009 screening første gang introdusert i 1960, men prosedyrene revidert i 2007	<p>Statistikk: Fishers exact test. For aldersjustering i gruppene: Mantel–Haenzels test. Bare resultater med p< 0.05 var statistisk signifikant.</p>		

Referanse: Priest P, Sadler L, Peters J, Crengle S, Bethwaite P, Medley G, Jackson R. Pathways to diagnosis of cervical cancer: screening history, delay in follow up, and smear reading. BJOG 2007;114:398-407			Studiedesign: Deskriptiv
			GRADE ☺☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Bestemme viktigste måter å redusere insidensen og mortaliteten av CC med et nasjonalt koordinert screening program.	<p>Studiepop: 371/445 ga tilgang til data. 359/371 samtykket til intervju. 77/371 var Maori</p> <p>Inklusjon: N=445</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kvinner < 80 år med diagnose invasiv CC (også microinvasiv) histologisk verifisert - Diag. mellom 1. jan 2000-30 sep 2002. - Bodde i New Zealand minst 4 av 7 år før diag. <p>Eksklusjon: N=117</p> <ul style="list-style-type: none"> - Smears tatt ila siste 6 mnd før diagnose - > 80 år ved diag. - Prøvehistorikk ikke tilgjengelig - Diagnose ikke verifisert. <p>Datainnsamling:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nasjonalt krefregister - Review av all histologi - NCSP register, intervjuer av pasienter/pårørende, sykehusjournaler, helsepersonell og review av cyt. prøve tatt mellom 6 uker-4 år før diagnose. <p>Klassifisering:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etnisitet: maori, non-maori (aldersjustert) - Sosioøkonomisk status - FIGO-stadium 	<p>Signifikant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lavere screeningdekning enn programmets mål. <p>Kvinnene:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kvinner som deltok i studien hadde oftere stadium 1 CC og hadde smears fra siste 6-84 mnd før diagnose enn de som ikke deltok. - Gj.snittlig alder ved diagnose var 47 år - Maori utgjorde 21% i populasjonen, New Zealandere 12% (20-79 år). - 350/354 rapporterte god oppfølging ila de 7 årene før diagnose. 58% av disse hadde bare en GP på den tiden. <p>Prøvehistorikk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 79% av kvinner 20-69 år hadde minst en 3-årig periode uten smears ila 6-84 mnd før diagnose - Halvparten av 371 hadde ikke blitt screenet ila siste 3 år før diagnose. - Ca ¾ eller mer av alle kvinner (ikke ADC) var dårlig screenet. - Eldre, Maori, lav utdanning, lav inntekt og de bosatt i (high deprivation) områder mest utsatt. - Kvinner med ADC var bedre screenet <p>Forsinket oppfølging/behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maori > non-Maori - 17% av kvinnene opplevde forsinkelser knyttet til oppfølging av unormal prøve eller blødning. <p>Smear review:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 48% av kvinnene hadde minst 1 neg. lavgradig eller utilfredsstillende smear reviewed. - Kvinner med AC fikk oftere oppjustert diagnosen enn kvinner med SCC. - 24% av kvinnene som hadde neg. Smear sist 6 uker-4 år før diagnose/11% av alle kvinner fikk oppjustert sin diagnose til høygradig. - 7% hadde adekvat screening, ingen forsinkelser, tidligere behandlinger eller oppjusterte prøver. 30% av disse hadde AC. 37% SCC 1A, 15% SCC 1B, 7% SCC 2/3 og 11% andre typer. - 93% av alle i studien opplevde svikt i minst en av faktorene analysert. 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formål klart formulert: Ja - Studiedesign hensiktsmessig for å besvare problemstilling: Ja - Utvalg hensiktsmessig for å besvare problemstilling: Ja - Materiale og metode gjort rede for: Ja - Tatt hensyn til bakgrunnsfaktorer: Ja - Gjort rede for konfunderende faktorer: Ja - Resultater lagt frem på en god måte: Ja - Kan resultatene brukes i min studie: Ja - Samsvar mellom formål og konklusjon: Ja <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tar hensyn til viktige bakgrunnsfaktorer - Review av prøver - Relativt stor sample <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ikke gjort rede for årsaker til sporadisk, manglende screening, eller forsinket diagnose. - Ikke skilt mellom screening-detekterte og symptomatiske tilfeller
Konklusjon			
Viktigste faktor for diagnose av CC var uadekvat screening. Forsinkelser ift diagnostisering og laboratorieprestasjoner kan forbedres, men viktigere å bedre dekning og frekvens av screening.			
Land			
Storbritannia			
År data innsamling			
2000-2002	<p>Index smear: siste smear 6 uker-4 år før diagnose</p> <p>Smears kategorisert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilfredsstillende, negativ, lavgradig, høygradig <p>Uadekvat screening kategorisert: (20-69 år)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingen smears 6-84 mnd før diagnose - Ingen smears i 3-årsperioden fra 6-42 mnd før diagnose - Uscreenede eller screenet mindre enn hvert 3 år i 6-84 mnd før diagnose <p>Statistikk: SAS versjon 6.12 og 8.2. 95% CI med Wilson metode. Kjikvadrat med P<0,05.</p>		

Referanse: Coldman A. Philips N. Kan L. et. Al. Risk of invasive cervical cancer after three consecutive negative pap smears. J Med Screen 2003; 10: 196-200			Study design: Kohorte
			GRADE ☺☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke effekten av screeningfrekvens og historikk på risikoen av invasiv CC blant kvinner 20-69 år etter 3 påfølgende neg. Pap. Smears.	<p>Studiepop: N=10509 (1% randomisert sample)</p> <p>Data: hentet fra British Columbia Cervical Cancer Screening program (Cytdb) og British Columbia Cancer Registry.</p> <p>Screeningalder: 20-69 år</p> <p>Screeningintervall: etter 3 neg. Screens</p> <p>Kvinner med registrert pap-smear trukket fra Cytdb.</p> <p>Inklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 neg. Screens etter hverandre fra 1976 og utover. - Kvinner mellom 20-69 år (94-99) <p>Eksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostiske (symptomatiske) prøver - Hysterektomerte - Ingen historie på 3. neg. prøver etter hverandre. - Diagnostisert mer enn 10 år etter siste neg. Screen - Tidligere CC - Ingen registrerte pap smears i British Columbia <p>Kvinner med invasiv CC (94-99) ble identifisert fra registeret og linket til kohorten. Data fra prøvehistorikk ble lagt ved hvert tilfelle. Helse ID, navn og fødselsdato.</p>	<p>10509 kvinner bidro med 28309 intervaller til analyse. 958 tilfeller av invasiv CC. Bare 371 av disse inkludert i studien.</p> <p>Signifikant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historie med tidligere dysplasi var relatert til risiko for invasiv SCC ($p < 0,0001$) - Historie med tidligere cervicale prosedyrer ($p = 0,002$) - 66% av CC var SCC og 26% av disse igjen var intervallcancere. 46% av krefttilfellene med annen histologi var intervallcancere. - Risiko for SCC var sterkt relatert til tid siden siste screen, men ingen slik sammenheng for annen histologi. - Sannsynligheten for sykdom sank med økende screeningfrekvens. - Kvinner har redusert risiko for invasiv SCC etter en neg. Pap smear. Lav det første året og øker sålineært til 6 år hvor det stabiliserer seg. - Liten risikoreduksjon for andre typer CC. - <50% av CC var blant kvinner med tre tidligere neg. Smears. - Kvinner med tidligere dysplasier bør følges opp tettere enn andre, selv etter 3 negative smears. <p>Median intervallengde: 18 mnd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? – Ikke relevant - Var de eksponerte representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? - JA - Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningspopulasjonen/populasjonen som de eksponerte – ikke relevant - Var studien prospektiv? - JA - Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? – ikke relevant - Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? – JA - Er det utført frafallsanalyser som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som fullførte/ble fulgt opp? - JA - Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? - JA - Er det tatt hensyn til mange nok kjente konfunderende faktorer i studiens design/gjennomføring? - JA - Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? - Ikke relevant
Konklusjon			
Pap smear-screening har en preventiv effekt og den er avhengig av regelmessig frekvens. Kvinner med en historie med dysplasier før de tre påfølgende neg. Prøvene hadde økt risiko for utvikling av invasiv SCC sammenlignet med kvinner uten en slik historie.			
Land			
Canada			
År data innsamling			
1994-99	<p>Intervaller: startet med den 3. neg. screen etter 20 årsalder og sluttet ved den første av nye negative prøver, CC, død, hysterektomi, 70 årsalder, eller 31. des. 99.</p> <p>Analysér: total tid under risiko, alder ved intervallstart, tid fra begynnelse av intervall til 1. jan 94, historie på tidligere cytologisk abnormalitet og historie på tidligere kliniske cervicale prosedyrer.</p> <p>Intervallcancere: CC som oppsto påfølgende 3 neg. Smears. Alle andre var screendetekterte.</p> <p>Statistikk: Cox regresjon. Hazards ratio. Kernel function smoother. Kummulativ risiko .</p>		

Referanse: Lønnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. Int J Ca 2012;132:2134-40		Design: Case-control																																																																																		
		GRADE	☺☺☺																																																																																	
Formål	Materiale og metode	Resultater		Diskusjon/kommentarer																																																																																
Se på prøvehistorikken til kvinner som døde av livmorhalskreft og evaluere betydningen av deltakelse i organisert screening, med mortalitet som endepunkt. Særlig se på hvordan screening påvirker mortalitet etter 65 årsalderen.	<p>Sted: Helsinki, Finland Studiepop: Cases (N=506) Controls: 6*506 (N=3036) Screeningalder: 30-60 (25-65 i noen kommuner) Aldersgrupper: 25-39, 40-54, 55-69 Screening intervall: 5 år Data: Det finske kreftregister og massescreening-register database</p>	<p>Mortalitet etter alder: 0 < 25, 9 (25-29 år), 13 (30-34 år). 57% av dødstilfellene pga. SCC. Økning i ACC etter 50+ og av SCC etter 70+</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Case n</th> <th>Case %</th> <th>Kontroll n</th> <th>Kontroll %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Totalt</td> <td>506</td> <td>100,0</td> <td>3036</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>Ingen invitasjon</td> <td>308</td> <td>60,9</td> <td>1818</td> <td>59,9</td> </tr> <tr> <td>Før 1. invitasjon</td> <td>8</td> <td>1,6</td> <td>36</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>Over screeningalder</td> <td>270</td> <td>53,4</td> <td>1609</td> <td>53,0</td> </tr> <tr> <td>Andre</td> <td>30</td> <td>5,9</td> <td>173</td> <td>5,7</td> </tr> <tr> <td>Manglende screening</td> <td>127</td> <td>25,1</td> <td>342</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>Aldri screenet</td> <td>98</td> <td>19,4</td> <td>201</td> <td>6,6</td> </tr> <tr> <td>Sporadisk</td> <td>29</td> <td>5,7</td> <td>141</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>Screenede</td> <td>71</td> <td>14,0</td> <td>876</td> <td>28,9</td> </tr> <tr> <td>Neg. cyt.</td> <td>64</td> <td>12,6</td> <td>817</td> <td>26,9</td> </tr> <tr> <td>Borderline cyt.</td> <td>6</td> <td>1,2</td> <td>37</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>Neg. HPV test</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>15</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>Henv. Ncompl.</td> <td>1</td> <td>0,2</td> <td>1</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Neg. hist.</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>2</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>Pos. hist.</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>4</td> <td>0,1</td> </tr> </tbody> </table>			Case n	Case %	Kontroll n	Kontroll %	Totalt	506	100,0	3036	100,0	Ingen invitasjon	308	60,9	1818	59,9	Før 1. invitasjon	8	1,6	36	1,2	Over screeningalder	270	53,4	1609	53,0	Andre	30	5,9	173	5,7	Manglende screening	127	25,1	342	11,3	Aldri screenet	98	19,4	201	6,6	Sporadisk	29	5,7	141	4,6	Screenede	71	14,0	876	28,9	Neg. cyt.	64	12,6	817	26,9	Borderline cyt.	6	1,2	37	1,2	Neg. HPV test	0	0,0	15	0,5	Henv. Ncompl.	1	0,2	1	0,0	Neg. hist.	0	0,0	2	0,1	Pos. hist.	0	0,0	4	0,1	<p>Sjekkliste: - Var kasus-kontrollgr rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper: - Ja, CC Kreftreg./kontr Folkereg/ikke kreft - Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Age-matched - tilstrekkelig! - Er diagnosen validert? CC hist bekreftet - Ja - Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja - ikke reg. CC i Kreftreg. - Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? - Ja - Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? - Ja - Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? - Ikke relevant - Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? - Ikke relevant Styrke: Large sample, nye data, Svakheter: - Ukonsekvent inndeling av aldersgrupper. Noen plasser aldersgrupper mellom 25-29, 30-34 osv, mens andre plasser 25-39, 40-54 osv. - Går kun ut ifra sykdomsspesifikk død og tar ikke hensyn til aldersgr. Burde hatt med gj. snittsdager fra diag. til død ved alle aldre. - I første avsnitt av resultatdelen tar de bare med dødsfall i aldersgr. fram til 34 år (25-29 og 30-34). Mer oversiktlig å ta med antall dødsfall innenfor alle aldersgr. her. - Ingen invitasjon for kvinner over 60 år gjør det vanskelig å estimere effekten av screening og reduksjon av risiko i den aldersgr. - De ser på dødsfall fra CC, og skal ut i fra dette evaluere effekten av deltakelse i organisert screening i ulike aldre. Effekt av screening vil naturlig nok bli størst blant de eldste (flestep dødsfall blant de eldre) enn de får blant de yngre aldersgr.</p>
	Case n	Case %	Kontroll n	Kontroll %																																																																																
Totalt	506	100,0	3036	100,0																																																																																
Ingen invitasjon	308	60,9	1818	59,9																																																																																
Før 1. invitasjon	8	1,6	36	1,2																																																																																
Over screeningalder	270	53,4	1609	53,0																																																																																
Andre	30	5,9	173	5,7																																																																																
Manglende screening	127	25,1	342	11,3																																																																																
Aldri screenet	98	19,4	201	6,6																																																																																
Sporadisk	29	5,7	141	4,6																																																																																
Screenede	71	14,0	876	28,9																																																																																
Neg. cyt.	64	12,6	817	26,9																																																																																
Borderline cyt.	6	1,2	37	1,2																																																																																
Neg. HPV test	0	0,0	15	0,5																																																																																
Henv. Ncompl.	1	0,2	1	0,0																																																																																
Neg. hist.	0	0,0	2	0,1																																																																																
Pos. hist.	0	0,0	4	0,1																																																																																
Konklusjon	<p>Materiale og metode: - Screeningstest: konvensjonell cytologisk prøve. - Alle dødsfall hentet fra kreftregisteret og koblet til screeningregisteret med personlig ID. Eksklusjonskriterier: screeningprøver fra før 1990 (N=39) Histologi: SCC, ACC og andre/ukjent FIGO-stadium: Ia (mikroinvasiv), Ib-IIa (lokalisert), IIb+ (avansert) Klassifisering: 1. Invitert – Kvinner registrert med en invitasjon siste 5 år før diag. a) Screening-detektert dia. stilt ila. 12 mnd fra unormal cyt. b) Intervall caser – Siste prøve negativ eller borderline, eller diag. stilt mer enn 12 mnd etter en positiv screening test, men før neste invitasjon 2. Uinviterte: a. Diag. før første invitasjon b. Diag. mer enn 5 år etter siste invitasjon c. Manglende invitasjon av andre årsaker Kontroller: - 6 kontroller matchet for fødselsår og mnd ble trukket fra folkeregisteret for hvert av de 506 casene. - Inklusjonskriterier: I live, ikke diag. med CC på samme tid som case-tilfellet. Index screening: Siste invitasjon og mulige screeningstest for en aldersgruppe innen de siste 66 mnd Statistiske metoder: Logistisk regresjon for å estimere odds ratio for ass. mellom CC mortalitet og index screening deltakelse blant inviterte.</p>	<p>- Manglende invitasjon er likt mellom gruppene. Høy alder som hovedårsak. - Manglende screening mest utbredt blant case, særlig de som aldri har vært screenet. - Langt flere med neg. cytologi i kontrollgr. - 45% av ACC ble diag. > 5 år etter siste invitasjon. 1-2% av alle krefttyper ble diagnostisert før første invitasjon. - ACC: 22% diag. mellom screeninggrunder mot 8% i en screeningrunde. - En større andel lokaliserte CC (25%) enn avanserte CC (13%) ble diag. blant screeningdeltakere. - Ass. mellom CC-dødelighet og screeningdeltakelse var ulik over ulike aldersgrupper. - 78% risikoreduksjon i mortalitet pga. screening for SCC (OR 0,22; CI 0,13-0,36), men ingen significant risikoreduksjon av mortalitet for ACC. Ved å inkludere også de som ikke var inviterte, ble det funnet signifikant OR for assosiasjonen mellom å være screenet og mortalitet i aldersgruppene 66-80 år og 71-80 år.</p>																																																																																		
Dødelighet av livmorhalskreft er størst blant kvinner over screeningalder og blant de som ikke har fulgt screening tilstrekkelig. Effekten av screening var sterkt knyttet til alder med mortalitet som endepunkt. Inkonklusive data viser også at screening over 65 år kan gi en mer langvarig beskyttelse og redusere dødeligheten i denne gruppen.																																																																																				
Land																																																																																				
Finland																																																																																				
År data innsamling																																																																																				
2000-2009																																																																																				

Artikkel	År publisert og land	Studiedesign og GRADE	Data innsamlet	Studiepopulasjon og sample size	Formål	Konklusjon
<i>Sykes P.H et al</i>	New Zealand 2005	Case-control ☺☺	1998-2001	Case N=29 (1A1) Control N=55 (CIN3)	Vurdere effekten av screening ved å sammenligne kvinner med CC Ia med kvinner med CIN3.	Hvis flere følger retningslinjene for 3-årig screeningintervall vil insidensen av microinvasiv SCC reduseres.
<i>Andersson-Ellström A. Et. al</i>	Sverige 2000	Case-control ☺☺	1990-1997	Case N=112 Control N=112	Vurdere effekten av screening i Värmland ved å se på prøvehistorikken til kvinner med SCC	Oppfølging og behandling av CIN2/3 må bedres for å oppnå en videre reduksjon i insidensen av CC
<i>Sasieni P.D et. al.</i>	Storbritannia 1995	Case-control ☺☺☺	1992	Case N=348 Control N=677	Vurdere effekten av screening ved å sammenligne kvinner med og uten CC	Screening forhindre mellom 1100 og 3900 krefttilfeller i Storbritannia i 1992.
<i>Ibanez R et. al</i>	Spania 2015	Case-control ☺☺	2000-2011	Case N=323 Control N=23782	Vurdere effekten av screening ved å se på prøvehistorikken til kvinner med CC og sammenligne med kvinner uten.	Manglende prøvehistorikk svært vanlig blant CC-tilfeller ift kontroller. Tiltak for å øke screeningdekning og øke sensitivitet av test vil kunne redusere CC-byrden
<i>Coldman A. Et. al</i>	Canada 2003	Kohorte ☺☺	1994-1999	Case N=10509 kvinner med prøvehistorikk og 371 CC-tilfeller	Undersøke effekten av screeningfrekvensen og prøvehistorikken på utvikling av ICC i kvinner 20-69 år	Preventiv effekt av pap-smear og frekvens. Kvinner med tidl. dysplasier hadde økt risiko for ICC. Selv etter 3 påfølgende neg. tester.
<i>Herbert A. et.al.</i>	England 2008	Pasientserier ☺☺☺	1985-1996	Case N=382	Undersøke prøvehistorikk til kvinner med ICC over en 12-årsperiode gjennom introduksjonen av organisert screening for å vurdere effektiviteten av det.	Intervallkreft må ses som en proporsjon av screenede kvinner og ikke som en proporsjon av alle krefttilfeller. Studien viser viktigheten av riktig prøvetaking, god oppfølging, hurtig utredning og effektiv behandling av høygradige lesjoner.
<i>Priest P. et. al</i>	New Zealand 2006	Deskriptiv studie ☺☺☺	2000-2002	Case N=371 (359 samtykket til intervju)	Bestemme viktigste måter å redusere insidensen og mortaliteten av CC med et nasjonalt koordinert screening program.	Viktigste faktor for diagnose av CC var for dårlig screening. Forsinkelser ift. diagnostisering og laboratorieprestasjoner kan forbedres, men viktigere å bedre dekning og frekvens av screening.
<i>Gram IT. Et. al</i>	Norge 1998	Kohorte	1980-1989	N= 379 CIN3 og 17 CC Sample: 41212	Se på betydningen av prøvehistorikk (ant. norm. pap-smears og tid siden siste neg. Pap-smear), for utviklingen av CIN3 og CC i et opportunistisk screening program.	Prøvehistorikken påvirker diagnostiseringen av CIN3 i et opportunistisk screeningprogram gjennom tid siden siste neg. Pap-smear, men ikke antall neg. Pap smear. Dette støtter livslang screening.
<i>Kirschner B. Et. al.</i>	Danmark 2011	Pasientserie ☺☺☺	2008-2009	N=112 Sample: 202.534	Analysere prøvehistorikk på kvinner med CC i en dansk screening-pop. Vurdere suboptimale sider ved screeningprog. og evaluere viktigheten av screening i utviklingen av CC.	> 45% av tilfellene med CC var pga. mangelfull screening. Viser viktigheten av god dekning og screening-opptak. 40% intervallcancere viser at kvinner med symp. må følges opp ytterligere til tross for tidl. normale prøver. 9,8% falske negative prøver viser til sider ved screeningprogrammet som må forbedres.

<i>Lønnberg S. Et. al.</i>	Finland 2012	Case-control ☺☺☺	2000-2009	Case N=506 Control N=6x506=3036	Analyse av prøvehistorikk til kvinner som døde av CC og evaluere betydningen av deltakelse i organisert screening, med mortalitet som endepunkt. Særlig screeningens påvirkning av mortalitet etter 65 årsalderen.	Mortalitet av CC størst blant kvinner over screeningalder og blant de som ikke har fulgt screeningprogrammet tilstrekkelig. Effekten av screening sterkt knyttet til alder, med mortalitet som endepunkt. Inkonklusive data viser også at screening over 65 år kan gi en mer langvarig beskyttelse og redusere mortalitet i denne gruppen.
<i>Nygård JF. Et. al.</i>	Norge 2005	Case-series ☺☺☺	2000-2002	ICC N=777 CIN 2/3, ACIS N=8586	Sammenligne prøvehistorikken til kvinner med CIN2/3 eller ACIS, med kvinner i ulike stadier og subtyper av livmorhalskreft	Kvinner med CIN2/3 og ICC stadium I hadde lignende prøvehistorikk i henhold til alder og måten det ble oppdaget på, mens kvinner i stadium II-IV sjeldent hadde adekvat prøvehistorikk og ble diagnostisert i høyere alder.

Artikkel	Inklusjon/ eksklusjon	Aldersgr og screeningintervall	Klassifisering	Review av prøver	Viktigste funn
<i>Sykes P.H. et. al</i>	Inklusjon: alle med microinvasiv SCC i 98-01 i case gruppa. 2 aldersmatchede kontroller med CIN3 per case Eksklusjon: avanserte stadium blant casene og invasiv sykdom blant kontrollene	5 aldersgr. Men ikke mer info i artikkelen Screeningintervall: 5 år	Index: Første unormale prøve som resulterte i diagnosen SCC Ia	JA	- Kontroller var oftere med i NCSP før index: 85% kontroller vs 65% av case P=0,038 - Gj.snitt tid mellom index og siste smear: 4 for case og 2 for kontr. - Gj. Snitt smears siste 6 år: 1,3 for case og 2 for kontr. - Forsinket screening skjedd oftere blant case enn blant kontrollene. - Case ble oftere henvist med HSIL smears enn kontrollene. 82% vs 65%
<i>Andersson-Ellström A. Et. al</i>	Inklusjon: alle med CC i Värmland mellom 90-97. Like mange friske kontroller fra Värmland matchet for alder. Eksklusjon: Noe uklart	Screeningintervall: hvert 3. år Screeningalder: 20-59 år Aldersgr: 20-29/30-39/40-49/50-59/60-69/70-79/80-89/90-100	Alder, stadium, tid siden siste pap-smear (<3år, 3-6 år). Tidl. atypier og behandlinger	Noen	Totalt 32 kvinner (46%)< 60 år ved CC-diagnose hadde tidl. atypier. 6 i kontrollgruppa, p<0.001 Flere kvinner ble diagnostisert i stadium I, når de hadde hatt en Pap-smear siste 3 år. Kvinner med tidl. atypier hadde oftere stadium I p<0.01
<i>Sasieni PD. et. al</i>	Inklusjon: Alle med CC diag. i 1992. 2 kontr. per case matchet for alder og sosioøkonomi. Eksklusjon: Hysterek og prøve siste 6 mnd før diag.	Screeningalder: Screeningintervall: 5 år Aldersgr: 30-34/35-49/50-64/65-74/75+	Neg. smear: den 2. Påfølgende neg. smear etter en borderline eller dyskariotisk smear. Kolposkopi hvis 3 poeng: 1 p: borderline 2 p: mild dyskariose 3 p: moderat/alvorlig dyskariose	Nei	Antall CC i distriktene inkludert i studien ville i 1992 vært 57% større uten screening. 75% større for de < 70 år. Kvinner med Ib+ var dårligere screenet enn kontrollene. Dekning sank med økende alder. Stadium økte med alder. Case dårligere screenet enn kontroller, bortsett fra de over 75 år.
<i>Ibanez R. Et. al.</i>	Inklusjon: Diag. med CC på 6 ulike patologiavd. i Catalonia mellom jan 2000-des 2011. Kontroller: random. kvinner med normal cyt. ved entry fra 1/6 patologi avd. Bodde i området i 2007. Eksklusjon: Prøver siste 6mnd før diag. Ikke-evaluerbar cyt. Manglende alder	opportunistisk, men anbefalt til kvinner 25-65 år med 3 års intervaller. Aldersgr: <30/30-39/40-49/50-59/60-69/70+	Tidl. cyt før diagnose, >1> tidl. cyt, >3> år mellom siste cyt og diagnose, resultat på tidl. cyt (normal, ASC-US-AGC-H, LSIL, HSIL). Ellers alder, Stadium, type	Alle tidl. neg cyt. fra 2000-2007	Stadium økte med alder. Kvinner med normal cyt. var eldre enn kvinner med unormal cyt. Flere eldre enn unge manglet cyt. ACC-tilfeller yngre og bedre screenet. Langt flere kontroller (78,8%) enn case (26,2%) hadde tidl. cytologi. P<0,0001. 56,7% av neg. cyt og 80% av de med pos. cyt. ble gjort ila 3 år før CC diag.
<i>Coldman A. et. al.</i>	Inklusjon: Kvinner med 3 negative screeningprøver etter 1976 og var mellom 20-69 år i 1994-99 Eksklusjon: Hysterektomerte	Screeningalder: 20-69 år Aldersgr: <30/30-39/40-49/50-59/60+	Screeningintervaller: - Alder ved begynnelsen av intervall - Intervallengde - Tidl. cytologisk abnormalitet - Tidl. cervicale prosedyrer. Kreft som oppsto etter 3. neg. smears etter hverandre ble regnet som intervallkreft.	Nei	Tidl. dysplasi økte risiko for SCC (p<0,0001) Historie med tidligere cervicale prosedyrer økte risiko for CC (p=0,002) Insidens av inv. SCC økt med tid siden siste screening fram til 6 år før det stabiliserte seg.
<i>Herbert A. et. al.</i>	Inklusjon: kvinner boende i SSWH med ICC mellom 85-96 Eksklusjon: Hysterektomerte, test siste 6 mnd før diagnose	Screeningalder: 20-64 år Aldersgr: 20-34/35-49/50-64/65+ Screeningintervall: 3 år / 5 år (50+)	1. Ingen cyt. 2. Cyt. > 5,5 år før diag. 3. Neg. cyt. siste 5,5 år før diag. 4. Norm. screening. Ikke fulgt opp LSIL/ASCUS 5. Norm. screening. Ikke biopsy/beh. For ASC-H/HSIL 6. Norm. screening. Tidl. beh. for CIN før diag.	JA	- ant. CC blant kvinner uten tidl. cyt. viste klar nedgang, særlig mellom 88-90 og 91-93, da call og recall ble introdusert. P=0,015. - CC økte med alder og stadium P<0,00001. - Intervallkreft utgjorde 31,5% av CC i 85-87 og 48,6% av CC i 94-96. 63,7% i 91-93. P=0,002. - De fleste intervallICC i lavere alder P<0,00001 og lavere stadium P<0,00001. - Sannsynlighet for at CC var screening-detektert økte utover i kat. 3 til 4 og 4 til 5 P=0,00001 (CC like ofte symptomatisk som screeningdetektert). - Årlig insidens av CC i tidl. screenede kvinner sank fra 20.1 til 10.9 per 100 000 kvinner mellom 91-93 og 94-96 P=0,008 - Screeningdekning sank med økende alder - 8% av CC < 50 år hadde stadium I, 56% < 35 år hadde stadium Ia vs 14% 65-74 år hadde Ia. Ingen over 75 år. - Uadekvat screening og oppfølging siste 5 år: Ca 50% av CC

					< 70
<i>Priest P. Et. al.</i>	Inklusjon (N=445): Kvinner < 80 år med hist. diag. ICC (+ microinv.) mellom 1. jan 2000-30 sep 2002. Bodde i New Zealand siste 4/7 år før diag. Eksklusjon (N=117): Smears siste 6 mnd før diag. Prøvehist. ikke tilgj. Diag. ikke bekreftet	Screeningalder: 20-69 år Aldersgr: 20-29/30-39/40-49/50-59/60-69/70-79	Etter alder - Uscreenet ila 6-84 mnd før diagnose. - Uscreenet ila 6-42 mnd før diagnose - Uscreenet eller screenet mindre enn hvert 3. år Alder, utdanning, stadium, inntekt, bosted	JA (alle neg. Uegnede og lavgradige)	Ca 50% av 371 var ikke screenet siste 3 år før diagnose. 80% for dårlig screenet. Totalt 17% opplevde forsinkelser i diagnostiseringen. 11% hadde negative prøver som viste HSIL ved review
<i>Gram IT. Et. al.</i>	Inklusjon: Født mellom 1920 og 1969, henvisst fra Troms og Finnmark. Neg. entry pap-smear registrert i pat. reg. mellom 1980-89 Eksklusjon: Tidl. CC eller CIN. Tidl. cervical biopsi. registrert i patologiregisteret mellom 1980-89	Opportunistisk screening Aldersgr: 20-24/25-29/30-34/35-39/>40 år	Kvinner som utviklet cytologisk diag. klamydia, herpes simplex, trichomonas vag., eller HPV under oppfølging gikk inn i den korresponderende subkohorten ved diagnosedato. Alder, kalender-periode, år siden entry til oppfølging, ant. neg. smears og tid siden siste neg. smear.	Nei	- Liten økning i insidens av CIN3 de første tre årene etter en neg. pap-smear, men deretter en femdoblet økning i insidens etter mer enn 3 år. - De fleste med CIN3 har tidl. hatt en CIN1- eller 2. - Den observerte insidensen av CIN3 er en funksjon av screening, da de fleste lesjoner er asymptomatiske. - Flere unge enn eldre deltar i screening og har flere smears per kvinne.
<i>Kirschner B. Et. al.</i>	Inklusjon: alle med CC i regionen diagnostisert mellom 2000-2002	Screeningintervall: 3 år Screeningalder: 20-69 år Aldersgr: 20-34/35-49/50-64/>65 år	1. Ingen screening (45,5%) a) Ingen screening siste 3,5 år før diagnose; <50 år b) Siste 5,5 år før diagnose 50-65 år c) Ingen screening mellom 55 og 65 år blant kvinner > 65 år (eldste 91 år) 2. Falsk neg. cytology (>=HSIL ved review) (9,8%) 3. False neg hist. (>=CIN 2 ved review)(1,8%) 4. Normal scr. hist. (normal review)(40,2%) 5. Review ikke mulig (2,7%)	JA	>45% av CC var pga manglende screening. Viktig å øke screeningopptak og dekning. 40% intervallcancere viser viktigheten av videre oppfølging av kvinner med symptomer, selv ved negativ prøve.
<i>Lønnberg S. Et. al.</i>	Inklusjon: Alle som døde av CC i perioden 2000-2009, diagnostisert i 1990 eller senere. Kontroller matchet for alder ved diagnose. Eksklusjon: screeningprøver fra før 1990 (N=39)	Screeningalder: 30-60 år (25-65 i noen kommuner) Aldersgr: 25-39/40-54/ 55-69 Screeningintervall: 5 år	Index: siste aldersgr-invitasjon og mulige screening gjort siste 66 mnd før diagnose. Deteksjonsmetode Invitert: - Ikke deltatt - Deltatt - Screeningdetekt. - Intervalldetekt. Ikke invitert: - Under screeningalder - Over screeningalder - Andre årsaker FIGO-stadium (Ib-IIb+)	Nei	Langvarig effekt av screening også hos de over 65 år. Økning i ACC etter 50+ og av SCC etter 70+ Total effekt på dødelighet av CC ut fra deltakelse i en screeningrunde ble estimert til 66%. 78% risikoreduksjon for SCC, men ingen significant reduksjon ved ACC. En større andel lokaliserte CC (25%) enn avanserte CC (13%) ble diagnostisert blant screeningdeltakere. 45% av ACC ble diagnostisert > 5 år etter siste invitasjon. 1-2% av alle CC ble diagnostisert før første invitasjon.

<p><i>Nygård JF. Et. al</i></p>	<p>Inklusjon: histologisk verifisert CIN 2/3, ACIS eller ICC i 2000-2002.</p> <p>Eksklusjon: kvinner med histologisk verifisert lesjon de siste 12 mnd før første diagnose i 2000</p>	<p>Screeningalder: 25-69 år</p> <p>Aldersgr: <25 år/25-69/>69 år</p> <p>Screeningintervall: 3 år/5 år (50+)</p>	<p>ICC: SCC, ACC, OCC</p> <p>Diagnostisk periode: fra første unormale pap før CIN2+ diag. De med bare normale prøver: fra 24 mnd før hist. diag.</p> <p>Screeningperiode: Fra diagnostisk periode til 1. Jan 92.</p> <p>Deteksjonsmåte: ingen pap, normal, uegnet, ASCUS, LSIL, HSIL, CC</p>	<p>Nei</p>	<p>Variasjon i alder fra 16-92 år (alle diag.). 55% av kvinner med CIN 2/3/ACIS hadde adekvat screening. Ingen signifikant forskjell i alder mellom CIN2/3 og SCC I gitt adekvat screening. Blant SCC I med manglende/sporadisk screening var median alder 45 og forskjell i alder signifikant.</p>
-------------------------------------	---	---	--	------------	---

Artikkel	Median/gj.snitt alder	Type CC, stadium	Aldri/sporadisk screenet	Normal screening	Alvorligste cyt. før diagnose	Falske negative	Forsinket/manglende oppfølging	Tidl. CIN/dyskariose/ Tidl. behandlet for CIN
<i>Sykes PH. Et. al</i>	SCC Ia: median 31 år, gj. snitt 36 år. Kontroll/CIN3: median 32 år, gj. snitt 34 år	SCC Ia og CIN3	38% av case og 13% av kontr. P=0,0007	Siste 3 år før diagnose: Case: 35% Control: 78% P=0,00008	HSIL: Case: 82% Control: 65%	-	-	-
<i>Andersson-Ellström A. et. al.</i>		SCC: 112 I(68), II(21), III(14), IV(9)	29/44 med II-IV hadde aldri blitt screenet.	50% av case. 55% av kontroller. 47 av kvinnene var i stadium I.	-	-	6/32 kvinner < 60 år med tidl. atypier.	Tidl. atypier blant totalt 36. 29/36 var stadium I, 7/36 stadium II-IV. 20/36 tidl. behandlet. 16 av CC-kvinnene var tidl. behandlet for SCC in situ (6 i kontrollgr.)
<i>Sasieni PD. Et. al</i>	-	ICC Ia: 90/348 ICC Ib+: 186/348 ICC I(a eller b): 24/348 ICC ukjent: 48/348 72% av ICC < 50 år var stadium I, 56% av ICC < 35 år var Ia, 14% blant de på 65-74 år. Ingen Ia > 75 år.	Aldri vært screenet: ICC Ia: 21% ICC Ib+: 45% Kontroller: 29%	Kvinner < 70 år ICC Ia: 53% ICC Ib+: 47% Kontroller: 75%	-	-	Kvinner < 70 år Ia og Ib+: 4,5% av begge manglet oppfølging av borderline eller mild dyskariose. 12% og 6% manglet kolposkopi/biopsi/behandling	Kvinner < 65 år med cytologi som krevde kolposkopi: 24/83 (28,9%) Minst 1 borderline eller mild dyskariotisk smear: 10/83 (12,0%)
<i>Ibanez R. Et. al.</i>	Flest CC i alderen 40-49 år. Kvinner med CC gj.snitt 12,6 år eldre enn kontrollene. (54,4 vs 41,9) Flest ASC-US, ASC-H og AGC diag. i alderen 40-49 år.	SCC: N=248 (23-96 år) ACC: N=75 De fleste ukjent stadium	Aldri screenet: Case: 231 (73,8%) Control: 5049 (21,2%) Sporadisk screenet: Case: 92 (28,5%). (13% av disse > 1 cyt) Control: 18733 (78,8%)	Case: 58 (18,0%) ila. Siste 3 år SCC: 16,1% AC: 24,0%	Bare 4 kvinner hadde normal prøve. 3 av disse hadde AC. Normal: 60/323 (18,7%) Unormal: 30/323 (9,3%) ASC-US-AGC-H: 18/30 (60%) LSIL: 7/30 (23,3%) HSIL: 5 (16,7%)	3 de få som ble u.s. på nytt		Case: N=30 (9,3%) hadde tidligere unormal cytologi. 75% av disse var < 30 år
<i>Coldman A. et. al</i>	De fleste CC var i alderen 30-39 år. 42% SCC og 34% andre typer.	SCC: 246 (66%) I (42%), II(8), III(4%), IV(2%) Andre: 125 (34%) I(60%), II(14%), III(6%), IV(3%)	Alle i denne studien hadde blitt screenet, men 24% med SCC hadde siste normale smear 72-119 mnd før diagnose. Totalt hadde 78% siste normale smear 12-23 mnd før diagnose	26% av SCC og 46% av de med annen histologi var intervallkreft	-	-	>6 mnd fra unormal prøve til diagnose: ca 35%	(Years at risk)Tidl. unormal cytologi (kohort sample): - Mild: 6973yar - Moderat/alvorlig: 5892yar Tidl behandling: Kolp: 2460 yar Cone: 1624 yar
<i>Herbert A. et. al.</i>	Storst ant. CC 35-49 år	SCC: 290 ACC/ACIS: 92 IA: n=54 IB: n=156 II: n=84 III+: n=88	Aldri screenet: 148 (38.7%) >60% av III+ Sporadisk screenet: 61 (15.9%)	173 (45.2%) SCC: 124 ACC/ACIS: 49 IA: 45, IB: 85, II+: 43 Neg. cyt siste 5,5 år: 85/173	-	-	22% med Ia og 9% med Ib+ (alle under 65 år) fikk diagnose over 6 mnd etter kolposkopi-krevende cyt.	Behandlet for CIN: 33/173 (19%) 35/382 (9,1%)

							(svikt i oppfølging). 50% av disse ventet over 1 år.	
<i>Priest P. Et. al.</i>	Gj.snittlig alder ved CC diagnose: 47 år	SCC 1A N=105 (28%) SCC 1B+ N=172(46%) ACC N=57 (15%) Andre N=27 (7%)	145/371 (39%) hadde ingen registrerte smears siste 6-84 mnd før diagnose. 79% av kvinner 20-69 år hadde minst ett intervall uten smears.	7% hadde adekvat screening, ingen forsinkelser og ingen smears oppgradert ved review. Ca. 20% hadde fulgt screening.	HSIL: 271/371 (73%)	Minst 1 oppgradert til høygradig: 59/371 (25%) av kvinner med neg/uegnet/L SIL smear 6-4 år før diagnose. 11% av alle kvinner med opprinnelig neg. prøve.	17% av alle kvinnene opplevde forsinkelser i oppfølging av unormal smear eller blødning.	Tidl. behandlet: 62/371 (16,7%)
<i>Gram IT. Et. al.</i>	CIN3: vanligst ved 25-29 år og sank deretter med alder.				De fleste CIN 3-casene hadde tidl. en CIN1 eller CIN2 diag.	-	-	
<i>Kirschner B. Et. al.</i>	CC: Gj.snitt 46.6 år ± 15.8 år (23-91 år)	SCC fullt inv: 62 (55.4%) SCC Ia: 20 (17.9%) ACC: 25 (22.3%) Andre: 5	51 kvinner =45,5% (aldri screenet + sporadisk screenet)	45 kvinner (40,2%) 51.1% stadium Ia 40.0% stadium Ib 2,2% stadium II 6,6 % stadium III	-	Cytologi: 11 kvinner, 9,8% (HSIL+ review) Histologi: 2 kvinner, 1,8% (CIN2+ review)	-	-
<i>Lønnberg S. Et. al.</i>	De fleste CC ble funnet hos de mellom 70-80 år. Også disse hadde høyest stadium.	SCC: n=299 ACC: n=148 329 hadde stadium IIb+, bare 5 stadium Ia	Aldri: Case=98 (19,4%) Control=201 (6,6%) Sporadisk: Case=29(5,7%) Control=141(4,6%)	Case: 71 (14,0%) Control: 876 (28%)	-	-	Mortalitet blant screening-deltakerne var på 14%. De fleste av disse pga test sensitivitet. Bare 1 fikk for dårlig oppfølging.	-
<i>Nygård JF. Et. al.</i>	CIN2: median 34 CIN3: median 34 ACIS: median 38 SCC I-II: median 48-41 SCC III-IV: median 56-63. Ukjent SCC: median 65	CIN3: N=7113/9363=76% SCC: 596/9363=6,3 % StI=54,6% ACC: 127/9363=1,4 % StI=73,2%	CIN3=20% SCC I=26% SCC II-IV=66-79%	CIN3: 56,6% SCC: 31,0% I (45,1%), II (20,0%), III (8,4%), IV (10,5%) ACC: 43,6% I (52,8%), II (22,2%), III (16,7%), IV (20,0%)	Siste 24 mnd før diag:% CIN 2/3/ACIS (N=8323): normal (2,3), uegnet (0,3), ASCUS (2,2), LSIL (7,3), HSIL (85,6), kreft (1,2) ICC I: normal (5,3), uegnet (1,4), ASCUS (1,9), LSIL (1,4), HSIL (61,5), kreft (18,6)	-	-	Tidligere CIN 2+: CIN3: 2,9% ACIS: 12,5% SCC tot: 2,9% ACC tot: 2,4%