



Det helsevitenskapelige fakultet

Har covid-19 pandemien påvirket diagnostikk og behandling av livmorhalskreft?

Har covid-19 pandemien påvirket insidensen av livmorhalskreft fordelt på ulike stadium?

Frida Helle Jakobsen

Masteroppgave i Medisin profesjonsstudium (MED-3950) Juni 2023

Hovedveileder: Stine Andreasen, avdelingsoverlege i gynekologi og obstetrikk ved Nordlandssykehuset Bodø

1 Forord

Masteroppgavens hensikt er å undersøke om det var noen endring i diagnostikk og behandling av livmorhalskreft under covid-19 pandemien. Insidens for livmorhalskreft og stadieinndeling sammenlignes i tidsperioden før covid-19 og tidsperioden under covid-19. Samt å undersøke antall behandlinger for livmorhalskreft som ble utført under disse tidsperiodene.

Da jeg skulle velge tema på hovedoppgaven visste jeg at jeg ønsket å skrive om gynekologi/obstetrikk. Jeg var nysgjerrig på om covid-19 pandemien hadde påvirket stadieinndeling for livmorhalskreft og kontaktet Stine Andreassen, som takket ja til å være min veileder. Det har vært en spennende prosess å sammenligne innhentet data, samt å skrive oppgaven.

Jeg sendte inn søknad til Helsedata for uthenting av data fra Kreftregisteret. Kostnadene for uthenting av data ble finansiert av Nordlandssykehuset Bodø. Jeg er svært takknemlig for dette og ønsker å rette en stor takk til sykehuset. Jeg ønsker også å takke Kreftregisteret for uthenting av interessant data.

Jeg er takknemlig for samarbeidet med min veileder, Stine Andreassen. Takk for god veiledning og en alltid rask respons.

Bodø 23.05.2023



Frida Helle Jakobsen

2 Innholdsfortegnelse

1	Forord	1
2	Innholdsfortegnelse	2
3	Sammendrag	4
4	Forkortelser og forklaringer	5
5	Innledning	6
5.1	<i>HPV</i>	6
5.2	<i>Livmorhalskreft</i>	6
5.3	<i>HPV-vaksine</i>	7
5.4	<i>Gradering av celleforandringer i cytologi og biopsi</i>	8
5.5	<i>Stadieinndeling for livmorhalskreft</i>	8
5.6	<i>Livmorhalsprogrammet</i>	10
5.7	<i>HPV-test som primærscreening</i>	11
5.8	<i>Flytskjema gjeldende fra 1. januar 2023 til 2. juli 2023</i>	11
5.9	<i>Covid-19 pandemiens påvirkning av kreftdiagnostikk</i>	12
5.10	<i>Problemstilling</i>	12
6	Materiale og metoder	14
6.1	<i>Gjennomføring og studiedesign</i>	14
6.2	<i>Studiepopulasjon</i>	14
6.3	<i>Variabler</i>	15
6.4	<i>Oppfølging og endepunkt</i>	15
6.5	<i>Analyse</i>	16
7	Resultater	17
7.1	<i>Utvalg/populasjon</i>	17
7.2	<i>Funn/resultater</i>	17
7.2.1	<i>Insidens livmorhalskreft</i>	17
7.2.2	<i>Insidens livmorhalskreft fordelt på stadium</i>	17
7.2.3	<i>Kirurgibehandling av livmorhalskreft</i>	19
7.2.4	<i>Strålebehandling av livmorhalskreft</i>	21

7.2.5	Livmorhalsprøver og koniseringer	24
8	Diskusjon	25
8.1	<i>Styrker og svakheter.....</i>	<i>27</i>
9	Konklusjon	28
10	Referanseliste.....	29
Vedlegg.....	31

3 Sammendrag

Bakgrunn:

Covid 19-pandemien rammet Norge mars 2020 og påvirket både samfunnet og helsevesenet i stor grad. Formålet med denne studien er å undersøke om insidens for livmorhalskreft og stadieinndeling ble påvirket av pandemien. Samt å undersøke antall behandlinger av livmorhalskreft som ble utført.

Materiale og metode:

Insidens for de ulike stadiene sammenlignes med to tidsperioder på 14 måneder. En periode før covid-19, 01.01.19-29.02.20, og en periode under covid-19, 01.03.20-30.04.21. Disse to tidsperiodene sammenlignes også på antall kirurgiske behandlinger for livmorhalskreft utført. Data uthentet fra Krefregisteret. Dataanalyse utført i excel, kjikvadrattest ble brukt til analyse av stadieinndeling. Students T-test ble brukt til resterende analyser.

Resultater:

55 færre tilfeller med livmorhalskreft i tidsperioden under covid-19 sammenlignet med tidsperioden før covid-19. Resultatene viser en signifikant økning av stadium III under pandemien. Insidens for stadium III økte 46,8% i tidsperioden under covid sammenlignet med tidsperioden før. Det var en 33,3% nedgang for stadium «ukjent» og 22% nedgang for stadium I, men disse forskjellene var ikke signifikante. Resultatene viste også en signifikant økning i antall registrerte koniseringer, utvidete hysterektomier og i behandlinger som var registrert som «annet» under pandemien.

Konklusjon:

Resultatene viser en signifikant økning av stadium III under covid-19 pandemien, dette kan skyldes nylige endringer i FIGO, som nå også inkluderer bildediagnostikk i stadieinndeling av livmorhalskreft. Det er naturlig å tenke at dette kan ha påvirket stadieinndelingen. Det har samtidig vært en økning i dekningsgrad på utredningsmeldinger og kirurgimeldinger sendt til Krefregisteret under disse tidsperiodene, som også kan ha påvirket resultatene. Ut fra disse resultatene kan man ikke konkludere at endringene skyldes covid-19 pandemien, ei heller benekte at endringene kan ha sammenheng med pandemien. For å undersøke dette videre, og for å følge videre utvikling av insidens for de ulike stadiene, bør det gjøres studier som inkluderer flere pasienter og som sammenligner lengre tidsperioder.

4 Forkortelser og forklaringer

Tidsperiode «før covid»: 01.01.2019-29.02.2020.

Tidsperiode «under covid»: 01.03.2020-30.04.21.

HPV: Humant papillomavirus.

Konisering: Kirurgisk inngrep der ytre del av livmorhalsen fjernes.

ASC-US: Irregulært plateepitel av usikker betydning.

ASC-H: Atypisk plateepitel der høygradige celleforandringer i plateepitelet ikke kan utelukkes.

AGUS: Irregulært sylinderepitel av usikker opprinnelse eller betydning.

LSIL: Lavgradige intraepiteliale forandringer i plateepitelet.

HSIL: Høygradige intraepiteliale forandringer i plateepitelet.

AIS/ACIS: Høygradige intraepiteliale forandringer i sylinderepitel/Adenokarsinom in situ

CIN: Cervical intraepitelial neoplasi.

FIGO: Internasjonal stadieinndeling av livmorhalskreft av The international Federation of Gynecology and Obstetrics.

TNM-klassifikasjon: Klassifikasjonssystem for primærtumor. Beskriver tumor, lymfeknutestatus og metastase.

5 Innledning

5.1 HPV

Humant papillomavirus (HPV) er en gruppe dobbeltrådig DNA-virus, som er en virusslekt i familien Papillomaviridae. Viruset infiserer hud og slimhinner (for eksempel epitel i livmorhalsen og andre anogenitale slimhinner) (1). Det er mange ulike krefttyper som er HPV-assosiert. Mer enn 90% av all analkreft og livmorhalskreft er HPV-assosiert, og rundt 70% av vaginal- og vulvakreft er HPV-assosiert. 70% av orofarynkskreft, mere enn 60% av peniskreft, og mere enn 10% av munnhulekreft er assosiert med HPV(2).

Til nå fins det 200 typer HPV, og rundt 15 av dem har vist seg å forårsake livmorhalskreft med å transformere infiserte celler til maligne tumor celler(1). 80-90% av livmorhalskreft er plateepitelcarcinomer der nesten alle er HPV assosiert. 10-25% av livmorhalskreft er adenokarsinomer, der de fleste er HPV assosiert(3).

HPV-infeksjon er den vanligste seksuelt overførbare infeksjonen globalt. Opp til 80% av alle seksuelt aktive kvinner og menn vil bli infisert av HPV en gang i livet, og kan til og med bli smittet opp til flere ganger(3, 4). I de fleste tilfellene vil infeksjonen være subklinisk og immunforsvaret fjerner virus-infeksjonen av seg selv. 60-70% av nye HPV-infeksjoner blir borte av seg selv innen 1 år, og 91% vil bli borte innen 2 år(2). HPV-typer som infiserer slimhinner klassifiseres i høyrisiko- og lavrisiko HPV-typer. Det er høyrisiko HPV-typer som kan forårsake kreft. Lavrisiko HPV-typer er assosiert med kjønnsvorter (kondylomer), vorter (papillomer) og lavgradige celleforandringer som går over av seg selv(5).

5.2 Livmorhalskreft

Hvis HPV-infeksjonen står over lengre tid kan det utvikle seg til celleforandringer og forstadier til kreft, før det til slutt eventuelt utvikler seg til kreft. Det tar gjennomsnittlig 9,4 år fra man smittes av HPV til det eventuelt har utviklet seg grove celleforandringer (CIN 3), som er forstadier til kreft(6). Noen kvinner har forstadier i 20-30 år før utvikling av kreft(6).

HPV 16 og HPV 18 er til sammen årsak til ca. 70% av alle tilfeller av livmorhalskreft, mens HPV 31, 33, 45, 52 og 58 er tilsammen ansvarlig for ca. 20% av tilfellene(5).

Påvisning av høyrisiko HPV-type er nødvendig for utvikling av livmorhalskreft, men er muligens ikke en tilstrekkelig faktor alene(4). Det er flere faktorer som virker sammen med høyrisiko HPV-typen i en prosess som fører til livmorhalskreft(4).

Risikofaktorer fra nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft: (3)

1. Røyking øker risiko for plateepitelcarcinomer, men ikke for adenocarcinomer.
2. Nedsatt immunforsvar (HIV/AIDS, SLE, immunsuppresjon)
3. Tidlig seksuell debutalder og mange partnere
4. Arvelig faktorer HLA-type kan ha betydning
5. Annen HPV-relatert pre-cancer eller cancer

Livmorhalskreft er globalt et stort problem. Det er den fjerde hyppigste diagnostiserte kreften og den fjerde ledende årsak til kreftdød hos kvinner globalt(7). Tall fra Global Cancer Statistics viser estimerte 604 000 nye tilfeller og 342 000 dødsfall av livmorhalskreft globalt i 2020(7). Nesten 90% av dødsfallene i 2018 skjedde i lav- og mellominntektsland(8). Malawi er det landet med høyest mortalitet og insidens av livmorhalskreft i verden(7). Det er stor forskjell mellom regionene i verden. Øst-Afrika har insidens på 40,1 per. 100 000, og en mortalitet på 28,6 per 100 000. Sammenlignet med Nord-Europa med insidens på 10,4 per 100 000 og en mortalitet på 2,2 per 100 000(7).

Livmorhalskreft er sett på som et globalt folkehelseproblem og WHO ønsker å eliminere livmorhalskreft som et folkehelseproblem innen 2030. WHO sine mål for livmorhalskreft er:

- 1) HPV-vaksinere 90% av alle jenter før 15-års alder.
- 2) 70% av kvinner screenes med HPV-test ved 35 års alder og igjen ved 45 års alder.
- 3) 90% av kvinner med pre-cancer behandles og at 90% av kvinner med invasiv kreft får adekvat behandling og oppfølging(8).

Siden 1970 har insidens av livmorhalskreft gått ned i Norge, dette trolig på grunn av identifisering og behandling av pre-maligne tilstander som en del av screeningprogrammet(9). Tall publisert av Krefregisteret viser at det var 345 nye tilfeller av livmorhalskreft i Norge i 2021 og 79 dødsfall(10, 11). I 2019 var det 368 nye tilfeller av livmorhalskreft og 85 dødsfall i Norge(12).

5.3 HPV-vaksine

Høsten 2009 ble HPV-vaksine innført i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter i 7. klasse. Fra høsten 2018 startet man å tilby HPV-vaksine også til gutter i 7. klasse(3). Mellom november 2016 og desember 2018 har kvinner født i 1991 eller senere fått tilbud om HPV-vaksine(3). Det fins tre vaksiner på markedet. Cervarix som dekker HPV 16/18, Gardasil som dekker HPV 6, 11, 16 og 18. Og Gardasil 9 som dekker HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58(3). Siden høsten 2017 er det Cervarix som tilbys i barnevaksinasjonsprogrammet(5). I

randomiserte studier har HPV-vaksinene vist >90% beskyttelse mot HPV 16/18 relatert infeksjon og høygradige lesjoner i livmorhalsen(3).

5.4 Gradering av celleforandringer i cytologi og biopsi

Celleprøve fra livmorhals er en cytologisk prøve der cellene skrapes av og undersøkes i mikroskop. Undersøkelsen gjøres for å se om det er celleforandringer i overgangssonen, som er overgangen mellom plateepitel og sylinderepitel(6). Norge bruker et cytologisk klassifikasjonssystem som er blitt brukt fra 2005(3). Celleforandringene klassifiseres som ASC-US (irregulært plateepitel av usikker betydning), ASC-H (atypisk plateepitel der høygradige celleforandringer i plateepitelet ikke kan utelukkes), AGUS (irregulært sylinderepitel av usikker opprinnelse eller betydning), LSIL (lavgradige intraepiteliale forandringer i plateepitelet), HSIL (høygradige intraepiteliale forandringer i plateepitelet), AIS/ACIS (høygradige intraepiteliale forandringer i sylinderepitel/Adenokarsinom in situ) og Cancer (invasivt karsinom).

Normal celleprøve gir lav risiko for høygradige celleforandringer og kreft, ASC-US/LSIL gir middels risiko, mens ASC-H/ACIS/HSIL gir høy risiko(6). Viser celleprøven høy risiko (HSIL), vil man gå videre med biopsi(6). Biopsien viser vevets sammensetning, og klassifiseres som CIN (cervical intraepitelial neoplasi). Inndeles i CIN 1 (lett dysplasi), CIN 2 (moderat dysplasi) og CIN 3 (Grov dysplasi eller carcinoma in situ).

5.5 Stadieinndeling for livmorhalskreft

For stadieinndeling av livmorhalskreft brukes den internasjonale stadieinndelingen, FIGO (The international Federation of Gynecology and Obstetrics)(3). FIGO ble revidert i 2018 og innførte betydelige endringer, da tidligere stadieinndeling ikke tok hensyn til billeddiagnostikken(3). ESCO guidelines anbefaler bruk av TNM-klassifikasjon i tillegg til FIGO klassifikasjon ved stadium inndeling(3).

Tabell 1 FIGO og TNM-staging fra oktober 2018. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Helsedirektoratet, 2021.

T-kategori	FIGO stadium	Definisjon
TX		Primærtumor kan ikke beskrives
T0		Ingen tegn til primærtumor
T1	I	Tumors utbredelse begrenset til cervix, spredning til corpus uteri ignoreres.
T1a	IA	Invasiv tumor diagnostisert kun med mikroskopi. Stroma invasjon med maksimum infiltrasjon <5 mm avhengig av utbredelse.
T1a1	IA1	Stromal invasjon ≤ 3 mm.
T1a2	IA2	Stromal invasjon >3 og ≤ 5 mm.
T1b	IB	Tumor med infiltrasjon >5 mm, tumor begrenset til cervix.
T1b1	IB1	Invasivt carcinom ≤ 2 cm (i største diameter).
T1b2	IB2	Invasivt carcinom > 2 cm og ≤ 4 cm (i største diameter).
T1b3	IB3	Invasivt carcinom >4 cm (i største diameter)
T2	II	Cervix cancer som vokser utenfor uterus, men ikke til bekkenveggen eller til den ytre tredjedelen av vagina.
T2a	IIA	Tumor uten parametriereinfiltrasjon, begrenset til øvre 2/3 del av vagina.
T2a1	IIA1	Invasivt carcinom ≤ 4 cm (i største diameter).
T2a2	IIA2	Invasivt carcinom > 4 cm (i største diameter).
T2b	IIB	Tumor med parametriereinfiltrasjon men når ikke bekkenveggen.
T3	III	Tumor som vokser til bekkenveggen og/eller til ytre tredjedel av vagina og/eller forårsaker hydronefrose eller en ikke fungerende nyre og/eller involverer lymfeknuter i bekkenet og/eller paraaortalt.
T3a	IIIA	Tumor vokser til den ytre tredjedel av vagina, men vokser ikke ut til bekkenveggen.
T3b	IIIB	Tumor vokser til bekkenveggen og/eller forårsaker hydronefrose eller en ikke fungerende nyre (der det ikke er kjent annen årsak) (r eller p noteres).
T3C	IIIC	Tumor involverer lymfeknuter i bekken og/eller paraaortalt.
	IIIC1	Metastaser bare til bekkenlymfeknuter.
	IIIC2	Metastaser til paraaortale lymfeknuter.

T4	IV	Tumor har vokst (biopsiverifisert) inn til mucosa i blære eller rektum og/eller vokser utenfor bekkenet.
	IVA	Spredning til inntilliggende organer i bekkenet.
	IVB	Fjernmetastaser.

Regionale lymfeknuter	
NX	Regionale lymfeknutemetastaser kan ikke utelukkes
N0	Ingen regionale lymfeknutemetastaser
N1	Regionale lymfeknutemetastaser
Fjernmetastaser	
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser (inkl. Lyske lymfeknuter og intraperitoneale metastaser). Gjelder ikke metastaser til vagina, bekkenperitoneum og andex.

5.6 Livmorhalsprogrammet

Livmorhalsprogrammet er et screeningsprogram mot livmorhalskreft og ble etablert i 1995(12). Målet er en dekningsgrad på 80% for kvinner i screeningsalder, men foreløpig er ikke dette målet nådd. Tall fra Årsrapporten 2019 om livmorhalsprogrammet fra Krefregisteret viser at dekningsgraden for kvinner i screeningsalder nå er 70,2%(12).

Screeningsundersøkelsene har vist seg å være veldig effektive. Internasjonale undersøkelser viser at kvinner som tar regelmessige celleprøver hvert tredje år, kan redusere livstidsrisikoen for å utvikle livmorhalskreft med 80%(6). Fra årsrapporten til livmorhalsprogrammet rapporteres det at 75% av kvinnene som fikk livmorhalskreft i 2021 ikke har deltatt i screening de siste 3,5 år(13). For å øke deltakelsen i livmorhalsprogrammet planlegges det å implementere HPV hjemmetest. På Krefregisterets hjemmesider er det foreløpige målet å starte med utsending av hjemmetest til prioriterte grupper i 2023/2024(14).

Foreløpig finnes det to ulike primære screenings-metoder for livmorhalskreft i Norge. Det er primær cytologi og HPV-test. Selve livmorhalsprøven blir tatt på samme måte, men det blir utført forskjellige analyser på laboratoriet. Ved cytologi-screening studeres cellene fra livmorhalsen og graderes ut fra celleforandringer, mens ved HPV-screening testes tilstedeværelsen av viruset på livmorhalsen(13).

5.7 HPV-test som primærscreening

Tidligere var cytologi primærscreeningen som ble brukt i Norge, og alle kvinner mellom 25 og 69 år skulle ta cytologi hvert tredje år. I 2017 besluttet Helse- og omsorgsdepartementet at de nasjonale retningslinjene for livmorhalscreening skulle endres fra cytologi-screening til HPV-screening for kvinner mellom 34 og 69 år(12). Retningslinjene ble da endret til at kvinner mellom 34 og 69 år skal ta HPV-test hvert femte år, i stedet for å ta cytologi-prøve hvert tredje år slik som tidligere. I 2019 startet en gradvis innføring av primær HPV-screening nasjonalt, og ble ferdig implementert i hele Norge første kvartal 2022(15). Fra 1. januar 2023 innføres HPV-test som primær screeningstest for kvinner mellom 30-33 år, og fra 1. juli 2023 vil dette også gjelde kvinner mellom 25-29 år.

5.8 Flytskjema gjeldende fra 1. januar 2023 til 2. juli 2023

Flytskjemaet fra livmorhalsprogrammet som gjelder fra 1. januar 2023 til 1. juli 2023 ligger som vedlegg i oppgaven. Fra 1. juli vil flytskjemaet endres slik at primær HPV-test gjelder fra 25 til 69 år. Mellom 1. januar 2023 til 1. juli 2023 skal kvinner i alder 30 til 69 år ta HPV-test hvert femte år. Hvis HPV er negativ, kan kvinnen fortsette i screeningsprogrammet med ny HPV-test om 5 år. Hvis HPV-test er positivt, skal cytologi utføres. Behandling og diagnostikk avhenger av hvilken HPV-type og hva cytologi-svaret viser.

HPV-test positiv for HPV 16/18

Hvis HPV-test er positiv for HPV 16/18 og cytologi er unormal/uegnet, må kvinnen henvises til kolposkopi og biopsi. Om test positiv for HPV 16/18 og normal cytologi, skal det tas ny HPV-test om 12 måneder. Om ny HPV-test er positiv for HPV 16/18 eller andre høyrisiko HPV-typer, skal kvinnen henvises til kolposkopi og biopsi, om ny HPV-test er negativ skal kvinnen fortsette screeningsprogrammet hvert 5. år.

HPV-test positiv for andre typer HPV enn HPV 16/18

Ved positiv HPV-test for andre typer enn HPV 16/18 skal man videre ta cytologi-prøve. Har man lavgradig cytologi, skal ny HPV-test tas om 12 måneder. Hvis ny HPV-test er positiv (for HPV 16/18 og andre høyrisiko HPV-typer) skal kvinnen henvises til kolposkopi og biopsi. Hvis ny HPV-test er negativ kan kvinnen følges screeningsprogrammet videre med ny HPV test om 5 år.

Ved høygradig cytologi, henvises kvinnen direkte til kolposkopi og biopsi. Ved normal cytologi, skal ny HPV-test tas om 24 måneder. Om ny HPV-test er positiv skal kvinnen

henvises til kolposkopi og biopsi, hvis ny HPV-test er negativ kan kvinnen fortsette på screeningsprogrammet med ny HPV-test om 5 år.

5.9 Covid-19 pandemiens påvirkning av kreftdiagnostikk

6. mars 2020 kom Helsedirektoratet med en nasjonal veileder for beslutninger og anbefalinger relatert i covid-19. En av disse anbefalingene gikk ut på at organisert screening mot kreft skulle opphøre inntil videre(16). Dette førte til at det i mars og april 2020 ikke ble sendt ut påminnelse om celleprøve. Utsendingen startet opp igjen i mai, og i august var etterslepet hentet inn(16). Nedstengningen fikk konsekvenser for utsendelsen av rundt 50 000 brev(16). I tillegg kan det tenkes at pasienter hadde høyere terskel for å kontakte helsevesenet for screening-undersøkelser under covid-19 pandemien.

I rapporten Kreftdiagnostikk under covid-19 som ble publisert av kreftregisteret i 2021 ble det beskrevet at det ble oppdaget færre forstadier til livmorhalskreft og krefttilfeller i livmorhalsen i 2020 enn det var forventet utfra sammenligning med 2019(16). I rapporten ble bare patologimeldinger brukt. Dermed ble krefttilfeller som kun blir diagnostisert klinisk, hvor det aldri blir tatt noen biopsi, ikke inkludert i rapporten. Likevel gir rapporten et bilde på hvordan covid-19 pandemien kan ha påvirket kreftdiagnostikken i Norge(16).

Analysene i rapporten viser at for alle diagnoser (kreft, forstadier til kreft og enkelte benigne svulster), var det en nedgang på 12,7% fra mars til september i 2020 sammenlignet med 2019(16). Det ble særlig observert en nedgang i perioden mars-mai, der nedgangen var på 23%(16). Ser vi spesifikt på livmorhalskreft og forstadier til livmorhalskreft, ser vi at denne kreftformen hadde en nedgang i perioden mars-mai på hele 25%(16). Den store nedgangen har sannsynligvis en sammenheng med at livmorhalsprogrammet ble stanset en periode og at befolkningen i mindre grad oppsøkte helsehjelp i denne perioden(16).

5.10 Problemstilling

Formålet med denne oppgaven er å undersøke om behandlingen og diagnostikken var annerledes under covid-19 pandemien i sammenligning med tidsperioden før covid-19 pandemien. Problemstilling er om covid-19 pandemien har påvirket insidensen av livmorhalskreft fordelt i ulike stadium.

Årsrapportene fra Kreftregisteret om gynekologisk kreft bruker mye av samme data som brukes i denne oppgaven. Men i denne oppgaven ønskes det å sammenligne to tidsperioder på

14 måneder som presenterer tiden før covid-19 og tiden under covid-19. Tidsperiodene som sammenlignes er tidsperioden før covid-19, definert som 01.01.2019-29.02.20, og tidsperioden under covid-19, definert som 01.03.20-30.04.21.

6 Materiale og metoder

Datamaterialet består av alle innmeldte pasienter med primær livmorhalskreft fordelt på måneder for 2019, 2020 og 2021. Det er også hentet ut antall livmorhalsprøver og koniseringer utført hver måned for 2019, 2020 og 2021. Datamaterialet fra Kreftregisteret inneholder tall med insidens fordelt på stadium. Tall på kirurgityper viser antall pasienter med livmorhalskreft som ble behandlet med ulike kirurgiske prosedyrer fordelt på måneder og årstall. Antall strålebehandlinger, post-operative strålebehandlinger og gjennomsnittlig antall dager fra diagnose til oppstart av strålebehandling, fordelt på måneder og årstall.

Variablene for å skille mellom de ulike inngrepene i kirurgisk behandling av livmorhalskreft er avhengige av at klinisk kirurgimelding er sendt inn til Kreftregisteret. Variablene for stadieinndeling er avhengige av innsendte utredningsmeldinger og patologimeldinger. Dekningsgrad for patologimelding er nær komplett, men dekningsgrad for klinisk kirurgimelding og utredningsmeldinger har variert veldig fra 2020 til 2021, grunnet nylig oppstart på innsending av elektroniske meldinger for livmorhalskreft høsten 2019(11).

6.1 Gjennomføring og studiedesign

Prosjektbeskrivelse ble levert høsten 2021. Mars 2022 ble søknad til helsedata ferdigstilt og sendt inn for uthenting av data fra Kreftregisteret. Januar 2023 fikk vi utlevert siste del av datamaterialet. Det var flere variabler inkludert i den innsendte søknaden enn hva vi fikk uthentet. Oppgaven er en retrospektiv registerstudie. Sammenligner insidens av de ulike stadiene av livmorhalskreft på diagnosetidspunkt fra 01.01.19-29.02.20 med insidensen fra 01.03.20-30.04.21, samt undersøke om behandlingstrenden har endret seg i disse tidsperiodene.

6.2 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen er hovedsakelig pasienter som er diagnostisert med livmorhalskreft innenfor tidsperioden. Kasusgruppe er pasienter som ble diagnostisert med livmorhalskreft i perioden 01.03.20-30.04.21. Kontrollgruppen er pasienter som ble diagnostisert med livmorhalskreft i perioden 01.01.19-29.02.20.

Data inneholder også totale antall koniseringer og livmorhalsprøver utført i tidsperiodene, hentet ut av livmorhalsprogrammet. Her er studiepopulasjon alle kvinner som har fått utført

koniseringer og alle livmorhalsprøver som er tatt i disse tidsperiodene, uavhengig av eventuell kreftdiagnose.

6.3 Variabler

Variabler for stadium-inndeling for livmorhalskreft er I, II, III, IV og «ukjent». Variabler for kirurgiske behandling av livmorhalskreft er konisering, enkel hysterektomi, utvidet hysterektomi, trakelektomi, kun fjerning av lymfeknuter og «annet».

Variablene for behandling med stråling var antall strålebehandlinger, post-operative strålebehandlinger og gjennomsnittlige antall dager fra diagnose til oppstart av strålebehandling.

Variabel	Benevning
Stadium	I, II, III, IV og «ukjent»
Kirurgisk behandling for livmorhalskreft	Konisering, enkel hysterektomi, utvidet hysterektomi, trakelektomi, kun fjerning av lymfeknuter og «annet».
Måned	Januar, februar, mars, april, mai, juni, juli, august, september, oktober, november og desember

6.4 Oppfølging og endepunkt

Endepunkt	Responskategori	Definisjon	Starttidspunkt
Stadium på diagnosetidspunkt	Alle pasienter	Stadieinndeling av livmorhalskreft ved diagnosetidspunkt	Inklusjon i studie
Kirurgisk behandling	Alle pasienter	Type kirurgisk behandling for livmorhalskreft som ble utført fordelt på måned	Inklusjon i studie
Strålebehandling	Alle pasienter	Antall strålebehandlet for livmorhalskreft fordelt på måned	Inklusjon i studie

Post-operativ strålebehandling	Alle pasienter	Antall post-operative strålebehandlinger som blir gitt fordelt på måned	Kirurgidato
Strålebehandling	Alle pasienter	Antall dager fra diagnose til oppstart av strålebehandling	Diagnosedato

6.5 Analyse

Dataanalyser og utforming av grafer ble gjort i Excel. Det ble laget deskriptiv statistikk av tallene som ble utlevert. Utregning av p-verdi for stadieinndeling og tidsperiodene før og etter covid-19 ble gjort med kjiqvadrattest. Students T-test ble brukt for utregning av p-verdi for livmorhalsprøver og koniseringer utført i de to tidsperiodene, og p-verdier for de ulike kirurgiske behandlingene i samme tidsperiodene. T-test ble også brukt for utregning av p-verdi for strålebehandling før og under covid-19. Signifikansgrensen ble satt til $\alpha = 0,05$.

7 Resultater

7.1 Utvalg/populasjon

Utvalget er alle kvinner i hele Norge som er meldt til Kreftregisteret med livmorhalskreft som primærtumor innenfor de utvalgte tidsperiodene. Grunnlaget for registrering av stadium er patologimeldinger og kliniske utredningsmeldinger sendt til Kreftregisteret.

7.2 Funn/resultater

7.2.1 Insidens livmorhalskreft

Den totale insidensen for livmorhalskreft har gått ned de siste årene. Fra 2019 til 2021 var det en nedgang på 12,2%. Insidensen gikk fra 393 i 2019 til 345 i 2021. På disse tre årene var det totalt 1093 kvinner som ble diagnostisert med livmorhalskreft ifølge Kreftregisterets basisregister. Tabellen under viser insidens for livmorhalskreft fordelt på årstall og måned diagnosen ble stilt.

Tabell 2 Insidens for livmorhalskreft fordelt på måned og årstall hentet fra Kreftregisterets basisregister

MÅNED	2019	2020	2021
Januar	48	36	35
Februar	36	35	30
Mars	31	34	29
April	27	22	31
Mai	38	23	25
Juni	38	33	28
Juli	21	27	23
August	30	20	24
September	31	34	32
Oktober	33	33	31
November	37	31	37
Desember	23	27	20
TOTALT	393	355	345

7.2.2 Insidens livmorhalskreft fordelt på stadium

I denne studien sammenlignes insidens for livmorhalskreft fordelt på stadium i to tidsperioder på 14 måneder. Tidsperioden før covid-19 er definert som 01.01.2019-29.02.2020, og tidsperioden under covid-19 er definert som,01.03.2020-30.04.2021. På totalt 28 måneder ble det registrert 873 pasienter med diagnostisert livmorhalskreft som ble inkludert i studien.

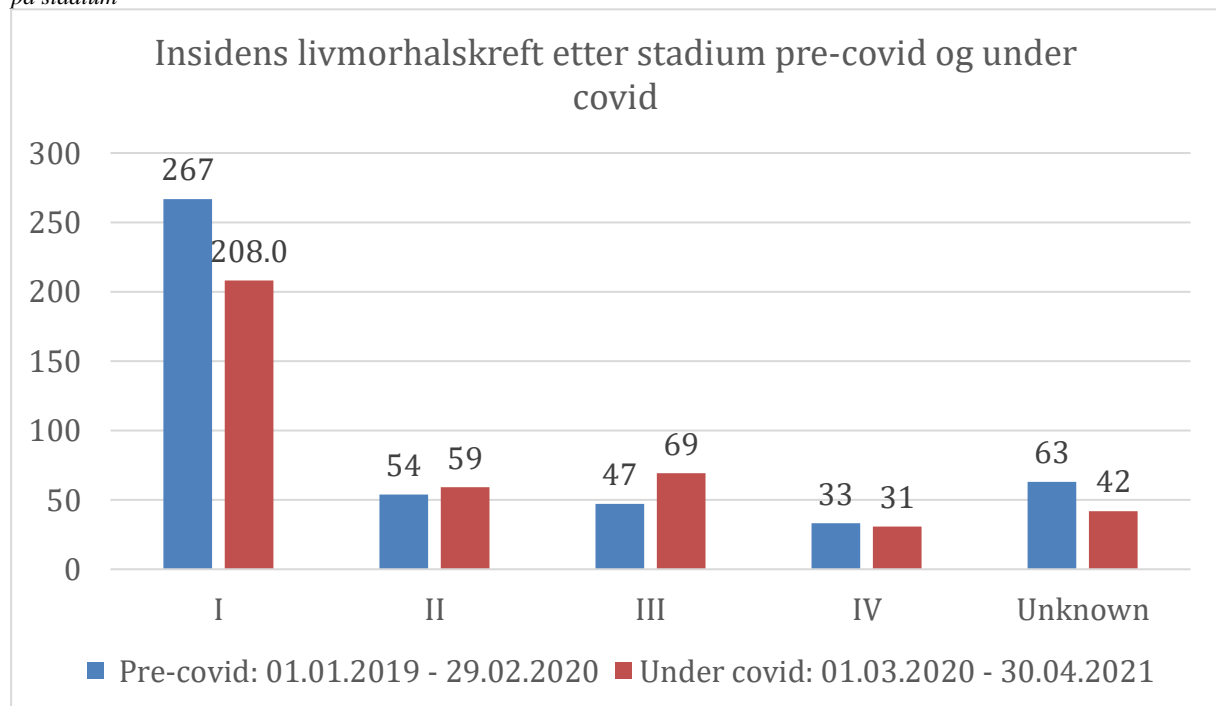
Tabell 3 viser insidens fordelt på stadium før covid og under covid, med deres respektive p-verdier. I perioden under covid ble det registrert 55 færre tilfeller av livmorhalskreft, det var 464 nyoppdagede tilfeller av livmorhalskreft før covid og 409 nyoppdagete tilfeller av livmorhalskreft under covid. Ut fra utregningene ser man at stadielinndelingen er ulik ved sammenligning av disse to tidsperiodene.

I tidsperioden under covid ble det først observert en nedgang i stadium I og stadium «ukjent» sammenlignet med tidsperioden før covid, henholdsvis 22% og 33,3%. Ved nærmere analyser ble disse endringene konkludert som ikke-signifikante for både stadium I ($p=0,1813$) og stadium «ukjent» ($p=0,1595$). Det ble også observert en økning i stadium II og stadium III under covid-19 perioden, henholdsvis 9,3% og 46,8%. Økning av stadium II under covid-19 var ikke signifikant ($p=0,2533$). Det var derimot en signifikant økning av stadium III ($p=0,0064$) under covid-19 sammenlignet med perioden før covid-19. For stadium IV var det observert en svak nedgang på 6%, nedgangen var ikke signifikant ($p=0,7991$).

Tabell 3 Insidens for livmorhalskreft i tidsperioden før covid (01.01.19-29.02.20) og under covid (01.03.20-30.04.21) fordelt på stadium, sammen med deres respektive p-verdier. Prosentene i tabellen viser hvor stor prosentandel de ulike stadiene utgjør av totalantallet i hver tidsperiode.

	FØR COVID: 01.01.2019-29.02.2020	UNDER COVID: 01.03.2020-30.04.2021	p-verdi
KREFTSTADIUM			0,0136
Stadium I	267 (57,5%)	208 (50,9%)	0,1813
Stadium II	54 (11,6%)	59 (14,4%)	0,2533
Stadium III	47 (10,1%)	69 (16,9%)	0,0064
Stadium IV	33 (7,1%)	31 (7,6%)	0,7991
Stadium «ukjent»	63 (13,6%)	42 (10,3%)	0,1595
Totalt	464	409	

Figur 1 Insidens for livmorhalskreft i tidsperioden før covid (01.01.19-29.02.20) og under covid (01.03.20-30.04.21) fordelt på stadium



7.2.3 Kirurgibehandling av livmorhalskreft

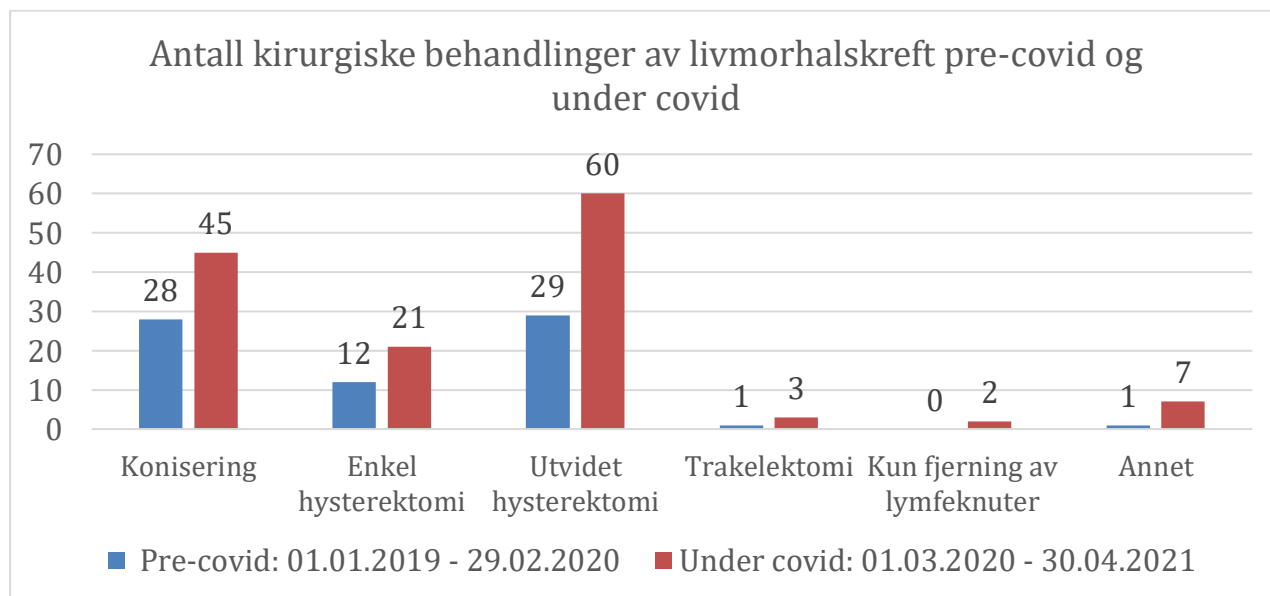
I de to tidsperiodene var det registrert totalt 209 pasienter som ble kirurgisk behandlet for livmorhalskreft, 71 kirurgiske behandlinger i tidsperioden før covid og 138 kirurgiske behandlinger i tidsperioden under covid. Det observeres et høyere antall for alle typer kirurgiske behandlinger i tidsperioden under covid-19 sammenlignet med perioden før. I figur 3 ser man en jevn økning av registrerte hysterektomier fra 2019 til 2021, fra 23 registrerte utvidete hysterektomier i 2019 til 50 i 2021.

Det ble observert en signifikant økning i antall registrerte koniseringer ($p=0,0383$), utvidete hysterektomier ($p=0,0069$) og i behandlinger som var registrert som «annet» ($p=0,0310$). Det var ingen signifikant økning i behandlingene med enkel hysterektomi ($p=0,0835$), trakelektomi ($p=0,2975$) og kun fjerning av lymfeknuter ($p=0,1530$).

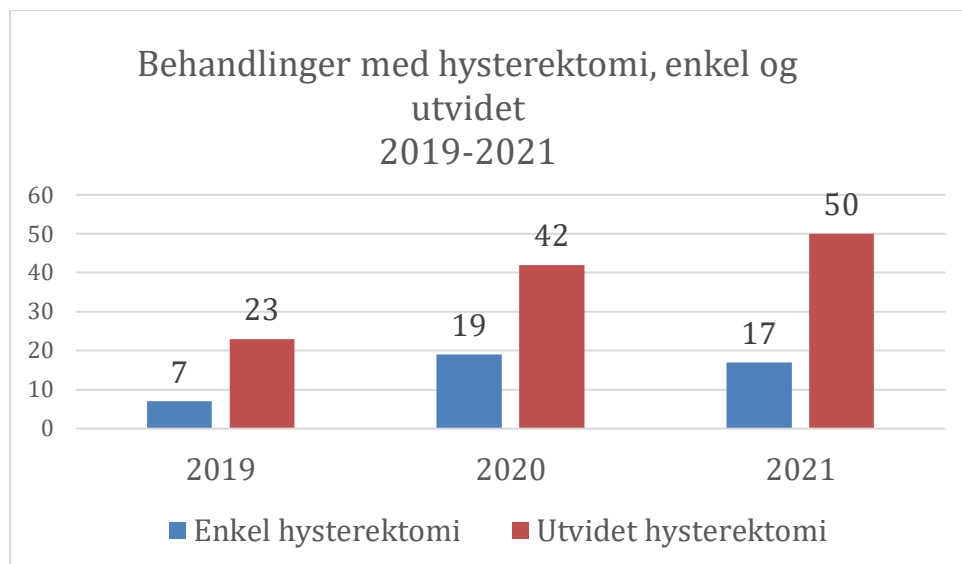
Tabell 4 Antall kirurgiske behandlinger for livmorhalskreft fordelt på tidsperioden før covid og under covid, med sin respektive p-verdi. Prosenten viser hvor stor andel av de ulike kirurgitypene som ble utført i forhold til totalantallet for tidsperioden.

KIRURGISK BEHANDLING	Før covid: 01.01.2019-29.02.2020	Under covid: 01.03.2020-30.04.2021	p-verdi
Konisering	28 (39,4%)	45 (32,6%)	0,0383
Enkel hysterektomi	12 (16,9%)	21 (15,2%)	0,0835
Utvidet hysterektomi	29 (40,8%)	60 (43,5%)	0,0069
Trakelektomi	1 (1,4%)	3 (2,2%)	0,2975
Kun fjerning av lymfeknuter	0	2 (1,4%)	0,1530
Annet	1 (1,4%)	7 (5%)	0,0310
TOTALT	71	138	0,0025

Figur 2 Antall kirurgiske behandlinger av livmorhalskreft i tidsperioden før og under covid



Figur 3 Antall kirurgiske behandlinger med enkel hysterektomi og utvide hysterektomi i 2019, 2020 og 2021



7.2.4 Strålebehandling av livmorhalskreft

Tidsperiodene før covid-19 og under covid-19 ble sammenlignet ut fra antall registrerte pasienter med livmorhalskreft som ble strålebehandlet, antall pasienter som fikk postoperativ strålebehandling og gjennomsnittlig antall dager fra diagnose til strålebehandling. I tabell 5 sammenlignes antall pasienter med strålebehandling for 2019, 2020 og 2021. Fra 2019 til 2020 observeres en liten nedgang på 9,4%, før en liten økning på 2,3% fra 2020 til 2021. Ved sammenligning av tidsperiodene før covid-19 og under covid-19 observeres en nedgang i strålebehandlinger på 11,7% under covid-19, fra 223 pasienter til 197. Denne observerte nedgangen er dog ikke signifikant ($p=0,1820$).

Ved undersøkelse av antall pasienter som ble behandlet med post-operativ stråling observeres en økning på 16,2% under covid-19, fra 37 registrerte pasienter før covid-19 til 43 registrerte pasienter under covid-19. Denne økningen er heller ikke signifikant ($p=0,4961$). Ved sammenligning om hvor raskt det går fra diagnose til oppstart strålebehandling for 2019, 2020 og 2021, har 2020 den raskeste behandlingen med 73,5 gjennomsnittlige dager, mens 2021 har den treigeste med 80,8 gjennomsnittlige dager. 2019 har 75,9 gjennomsnittlige dager. Ved sammenligning av tidsperiodene før og etter covid-19 går det litt raskere i tidsperioden under covid-19. Før covid-19 var det 77 gjennomsnittlige dager fra diagnose til oppstart av strålebehandling, sammenlignet med perioden under covid-19 som har 73 gjennomsnittlige dager. Denne lille forskjellen mellom tidsperiodene er ikke signifikant ($p=0,5512$).

Tabell 5 Antall pasienter strålebehandlet for livmorhalskreft fordelt på måned og årstall

	2019	2020	2021
Januar	9	18	9
Februar	19	13	13
Mars	20	9	19
April	14	14	13
Mai	18	10	22
Juni	13	19	15
Juli	23	12	15
August	13	17	18
September	19	13	8
Oktober	14	16	8
November	17	16	19
Desember	13	17	19
TOTALT	192	174	178

Tabell 6 Antall pasienter behandlet med postoperativ stråling fordelt på måned og årstall

	2019	2020	2021
Januar	2	4	3
Februar	3	0	1
Mars	2	3	2
April	2	6	2
Mai	4	3	3
Juni	1	3	3
Juli	6	7	1
August	2	5	3
September	3	3	2
Oktober	4	1	2
November	2	2	4
Desember	2	2	4
TOTALT	33	39	30

Tabell 7 Gjennomsnittlig antall dager fra diagnose til oppstart av strålebehandling fordelt på måned og årstall

	2019	2020	2021
Januar	61	75	69
Februar	95	86	55
Mars	68	59	114
April	72	80	56

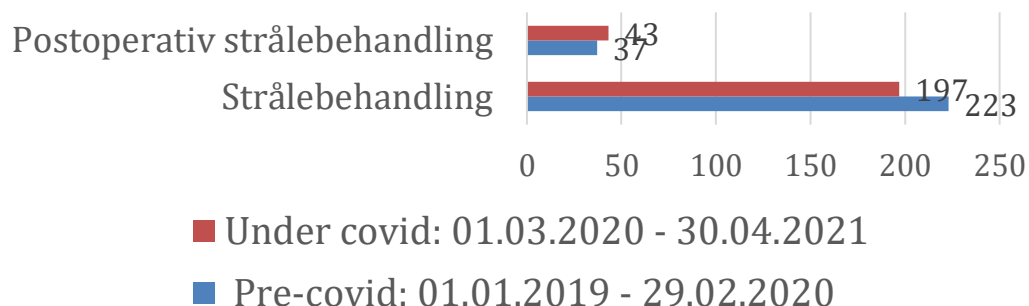
Mai	107	86	100
Juni	72	62	55
Juli	74	99	121
August	62	59	69
September	104	94	77
Oktober	67	67	82
November	75	70	59
Desember	54	45	113
GJENNOMSNIITT	75,9	73,5	80,8

Tabell 8 Antall tilfeller av livmorhalskreft behandlet med stråling, antall behandlet med stråling etter kirurgi, og gjennomsnittlige antall dager fra diagnose til oppstart av strålebehandling. Med p-verdier.

	Før covid: 01.01.2019-29.02.2020	Under covid: 01.03.2020-30.04.2021	p-verdi
Antall strålebehandlinger	223	197	0,1820
Postoperative strålebehandlinger	37	43	0,4961
Dager fra diagnose til strålebehandling	77	73	0,5512

Figur 4 Antall pasienter behandlet med strålebehandling og postoperative strålebehandling i løpet av tidsperiodene før covid og under covid

Antall strålebehandlinger og antall postoperativ strålebehandlinger pre-covid og under covid



7.2.5 Livmorhalsprøver og koniseringer

Det ble tatt 1 055 912 livmorhalsprøver totalt i tidsperiodene før covid-19 og etter covid-19. Det ble også utført totalt 17 711 koniseringer i disse tidsperiodene. Ved sammenligning av tidsperioden før covid og under covid var det tatt 420 flere livmorhalsprøver i tidsperioden under covid-19, men det var ingen signifikant forskjell i antall livmorhalsprøver tatt i tidsperiodene ($p=0,992$). Ved sammenligning av totalt antall utførte koniseringer var det 319 færre koniseringer under covid-19, men dette var heller ingen signifikant forskjell på tidsperiodene ($p=0,598$).

Tabell 9 Antall livmorhalsprøver og koniseringer utført i tidsperiodene før covid og under covid, og deres p-verdi

	Før covid: 01.01.2019-29.02.2020	Under covid: 01.03.2020-30.04.2021	p-verdi
Koniseringer	9015	8696	0,598
Livmorhalsprøver	527 746	528 166	0,992

8 Diskusjon

Insidens livmorhalskreft fordelt på stadium

Resultatene viser en signifikant økning av stadium III i tidsperioden under covid-19 i sammenligning med før covid-19. Insidens for stadium III økte 46,8% i tidsperioden under covid. Det var ingen signifikant forskjell i insidens for de andre kreftstadiene. Økning av stadium III kan forklares med revidering av FIGO i 2018. Nå kan også billeddiagnostikk og biopsiverifikasjon brukes for å bestemme stadium. Dette vil gjøre endring i stadium-inndelingen av pasientene med livmorhalskreft. I årsrapport for 2021 defineres stadium «ukjent» pasienter der det ikke foreligger patologisvar eller klinisk utredningsmelding, som er grunnlaget for stadium inndelingen(11). Samtidig blir pasientene med høyere stadier i liten grad operert og er derfor avhengig av klinisk utredningsmelding for å få FIGO stadium(11). I årsrapporten for 2021 beskrives det som naturlig å anta at pasientene med «ukjent stadium» vil etterhvert fordele seg på de høyere stadiene (II-IV)(11). Våre funn samsvarer med antakelsen i årsrapporten. Resultatene viser en signifikant økning av stadium III, samtidig observeres en økning av stadium III og nedgang av stadium «ukjent», men disse endringene var dog ikke-signifikante.

Man kan spekulere i andre årsaker til denne signifikante økningen av stadium III i tidsperioden under covid-19. Pasientene kan ha ventet med å ta kontakt med lege i frykt for å belaste helsevesenet unødvendig i denne tidsperioden. Samtidig kan manglende ressurser i helsevesenet og stengte poliklinikker ha ført til forsinket diagnostikk. Livmorhalskreft oppdages enten ved at pasienten tar kontakt med lege grunnet symptomer, at det oppdages ved screening eller ved et tilfeldig funn(11). Resultatene viser ingen signifikant forskjell i antall livmorhalsprøver tatt under covid-19 sammenlignet med perioden før covid-19, så økningen kan ikke skyldes økt livmorhalsprøver tatt under denne perioden. Det er selvsagt en mulighet for at det ble tatt flere livmorhalsprøver grunnet symptomer under denne tidsperioden, samtidig som en eventuell nedgang av livmorhalsprøver i screeningprogrammet, men dette ble ikke undersøkt i denne oppgaven.

Det er en nedgang i insidens for livmorhalskreft, våre resultater viser en nedgang på 12,2% fra 2019 til 2021. Økning i stadium III i perioden under covid-19 kan ha sammenheng med nedgang i insidens de siste årene, at det for eksempel er forårsaket av diagnostikk som henger igjen fra tidligere år. Livmorhalskreft i senere stadium, som stadium III, blir oftest behandlet med cellegift i kombinasjon med strålebehandling(3). Da ville man kanskje tenke seg at en

signifikant økning av stadium III ville hatt en signifikant økning av strålebehandling under samme tidsperiode. En annen ting som er viktig å huske på ved tolkning av resultatene er at dekningsgraden økte betydelig under tidsperiodene som er sammenlignet. Dekningsgraden for utredningsmelding gikk fra 42,4% til 85,3% fra 2020 til 2021. Dermed er det naturlig å tenke at ulik dekningsgrad vil påvirke stadielinndeling når vi sammenligner tidsperioden før pandemien og tidsperioden under pandemien(11).

Studier fra andre land som sammenligner stadielinndeling av livmorhalskreft før og under covid-19 viser også en signifikant økning av stadium III. En retrospektiv studie fra Romania sammenlignet en 24 måneders tidsperiode før covid-19 med en 24 måneders tidsperiode under covid-19, resultatene viste en signifikant økning for stadium III(17). En retrospektiv kohortstudie fra Oxfordshire undersøkte også en toårsperiode før og under covid-19, resultatene viste en signifikant stadiemigrasjon fra FIGO stadium II til FIGO stadium III under covid-19 perioden(18).

Kirurgibehandling av livmorhalskreft

Resultatene viste en signifikant økning i antall registrerte koniseringer, utvidete hysterektomier og i behandlinger som var registrert som «annet». Det var ingen signifikant økning i de andre behandlingene. Dette kan forklares med at innmelding av elektroniske meldinger for livmorhalskreft startet for første gang høsten 2019. Årsrapport 2020 for nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft var første rapport som inkluderte data for livmorhalskreft. Derfor var dekningsgraden for livmorhalsregisteret lav. For året 2020 var dekningsgraden for utredningsmelding på 42,4% og dekningsgrad for kirurgimelding på 44,8%, som var langt under målet på 80%(19). I 2021 økte dekningsgraden betydelig. Dekningsgrad for utredningsmelding var på 85,3%, kirurgimelding på 79,3% og strålemelding på 62,2%(11). Tidsperiodene som blir sammenlignet her, 01.01.2019-29.02.20 og 01.03.20-30.04.21, har stor variasjon i dekningsgrad på utredningsmelding og kirurgimelding. Denne differansen vil naturlig nok påvirke resultatene, og må tas i betraktning ved tolkning av resultatene.

Hvis økningen som observeres er en reell økning i antall kirurgiske behandlinger, ville man kanskje tenke seg at dette skyldes bedre kapasitet på operasjonssalene, da andre elektive operasjoner ble kansellert/utsatt grunnet covid-19. Hvis det var en signifikant økning i kirurgiske operasjoner, ville man kanskje tenkt at det også burde vært en signifikant økning i

operative krefttilfeller med tidligere stadium. Resultatene viser en nedgang i stadium I og økning i stadium III, men ingen av disse funnene var signifikante.

8.1 Styrker og svakheter

En svakhet i studien er at tallene er avhengige av dekningsgraden på utredningsmelding, kirurgimelding og strålemelding. Som nevnt tidligere varierte dekningsgraden i de tidsperiodene som er sammenlignet i denne studien. Dette vil åpenbart påvirke tallene som er uthentet, og må tolkes deretter. I tillegg var det en endring i FIGO-stadium inndelingen i samme tidsperiode, noe som også påvirket resultatene i studien. I studien ble det sammenlignet to tidsperioder på 14 måneder, 01.01.2019-29.02.20 og 01.03.20-30.04.21. Disse tidsperiodene inkluderer like mange måneder, men inkluderer forskjellige måneder. Det kan tenkes at det er en variasjon innad de ulike månedene, som gjør at resultatene blir skjevfordelt. Det var ønsket at studien skulle inkludere anonymisert data. I utgangspunktet var det søkt mer omfattende statistikk med flere variabler, men det ble da vanskelig å holde datasettet anonymisert. En annen svakhet er at videre statistikk av datasettet ble gjort i Excel. I ettertid ble utregningene gjennomgått og sjekket for feil, men det vil likevel være en risiko for feil i utregninger.

Styrken med studien er at datasettet inneholder alle registrerte tilfeller med livmorhalskreft, og at datasettet er hentet fra Kreftregisteret som har god datakvalitet. Dataene kan også brukes senere i andre studier og kan være nyttig for videre observasjon av utviklingen av livmorhalskreft. Både med tanke på kirurgisk behandling av livmorhalskreft, men også videre utvikling i stadium-fordeling.

9 Konklusjon

Problemstillingen i denne studien var om covid-19 pandemien har påvirket insidensen av livmorhalskreft fordelt i ulike stadium. Resultatene viser en signifikant økning av stadium III i tidsperioden under covid-19, samt økning i antall registrerte koniseringer, utvidete hysterektomier og i behandlinger som var registrert som «annet». Mulige forklaringer er endringer i FIGO i 2018, som nå også inkluderer bildediagnostikk i stadieinndeling av livmorhalskreft. Det er naturlig å tenke at dette kan ha påvirket stadiefordelingen. Samtidig har det vært en økning i dekningsgraden på utredningsmeldinger og kirurgimeldinger innsendt til Kreftregisteret, noe som også kan ha påvirket resultatene. Ut fra disse resultatene kan man verken konkludere at endringene skyldes covid-19 pandemien, ei heller benekte at pandemien kan ha påvirket disse resultatene. For å undersøke dette videre, og for å følge utviklingen i stadiefordeling videre, bør det gjøres studier som inkluderer flere pasienter og som sammenligner lengre tidsperioder.

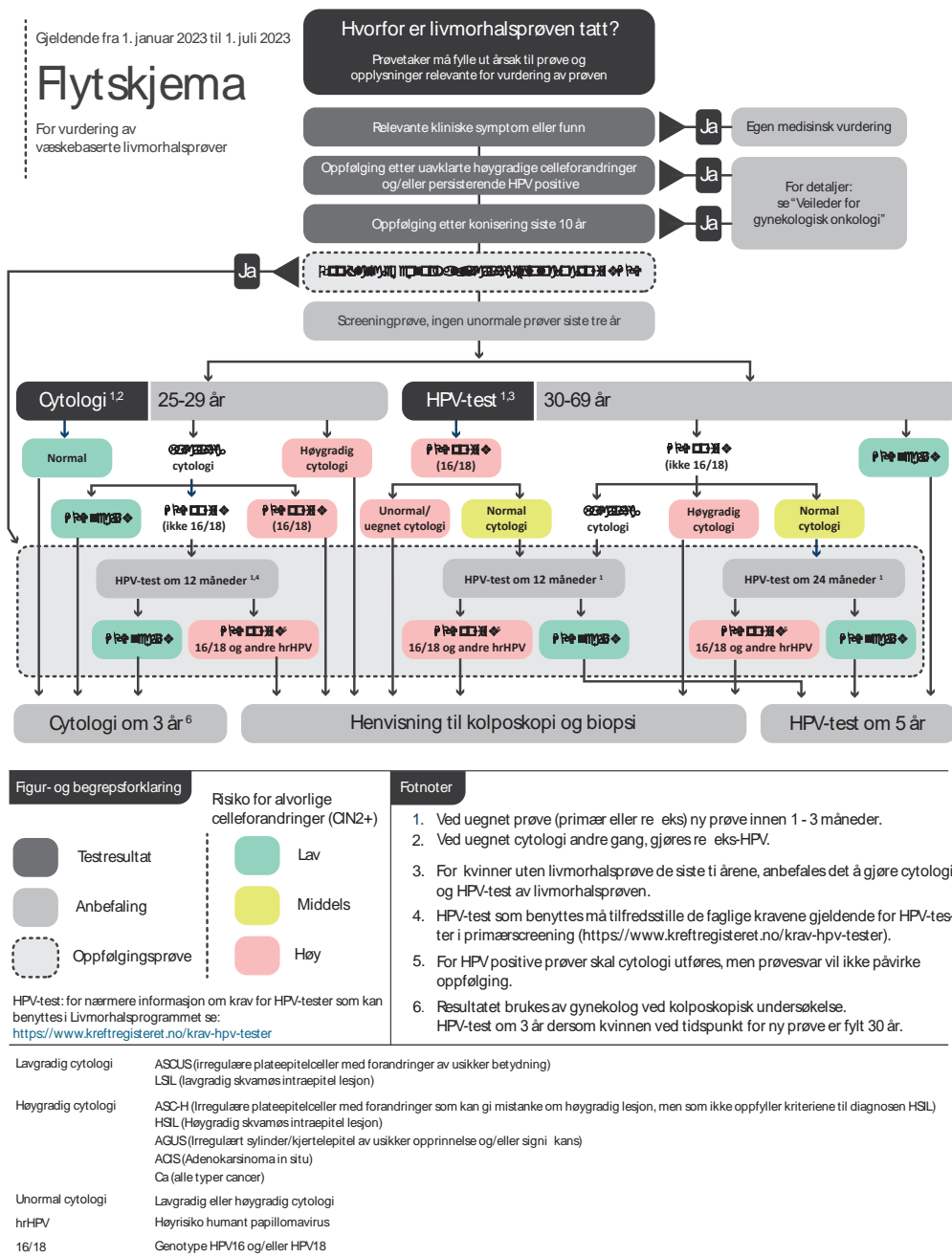
10 Referanseliste

1. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig.* 2018;30(4 Supple 1):28-32.
2. Li Y, Xu C. Human Papillomavirus-Related Cancers. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:23-34.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft (IS-3005) Oslo: Helsedirektoratet; 2021 [Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/livmorhalskreft-cervixcancer>]
4. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):602-8.
5. Folkehelseinstituttet. Smitteveilederen [Internet]. Oslo: Folkehelseinstituttet; Dato [14.02.2019; hentet 11.10.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale/>.
6. Thørring J, Sørbye SW. Alt om HPV : celleforandringer, livmorhalskreft, HPV-vaksine. Melhus: Cora forl.; 2018.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
8. Cervical Cancer Elimination Initiativ: World Health Organization; [Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>].
9. Cancer in Norway 2020 Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway; 2021 [Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>].
10. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2021 Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2022. Contract No.: 0806-3621.
11. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. Oslo; 2022. Contract No.: 978-82-473-0107-4.
12. Årsrapport 2019: Screeningsaktivitet og resultater fra Livmorhalsprogrammet. Oslo: Kreftregisteret; 2021. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/livmorhalsprogrammet/rapporter/arsrapport-lp/arsrapport-livmorhalsprogrammet-2019v2_sept2021.pdf.
13. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 Screeningaktivitet og resultater fra Livmorhalsprogrammet. Oslo; 2022.
14. Kreftregisteret. Implementering av hjemmeprøvetaking «hjemmetest» i Livmorhalsprogrammet. Oslo; 2021.
15. Kreftregisteret. HPV-screening av kvinner i alderen 25 til 33 år. 2022.
16. Kreftregisteret. Kreftdiagnostikk under covid-19. Oslo: Kreftregisteret; 2021. Report No.: 978-82-93804-02-4.
17. Popescu A, Craina M, Pantea S, Pirvu C, Chiriac VD, Marincu I, et al. COVID-19 Pandemic Effects on Cervical Cancer Diagnosis and Management: A Population-Based Study in Romania. *Diagnostics.* 2022;12(4):907.
18. El-Tawab SS, Fox J, Trent S, Kehoe S. Cervical cancer during the covid pandemic: Are patients presenting with more advanced or larger tumours? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2023;283:95-9.
19. Kreftregisteret. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. Oslo; 2021. ISBN.: 978-82-473-0095-4.

20. HPV i primærscreening: Flytskjema for HPV-screening: Kreftregisteret; 2020
[updated 11.08.2021. Tilgjengelig fra:
<https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarscreening/>.

Vedlegg

Flytskjema



Vedlegg 1: Flytskjema for cytologi-screening og HPV-screening, gjeldene fra 1. januar 2023 til 1. juli 2023. Kreftregisteret.

(20)

