

Helsevitenskapelige fakultet

**Klassifisering av svikt i screening blant kvinner fra Troms og Finnmark
som fikk diagnostisert livmorhalskreft i årene 2000 til 2014**

Marit Askevold Ulsund, MK-11

5.-årsoppgaven (MED-3950) Profesjonsstudiet i medisin

Hovedveileder: Finn Egil Skjeldestad

Biveilder: Sveinung Wergeland Sørbye

Bodø 1. juni 2016

Forord

Formålet med denne oppgaven var å studere effektiviteten av screeningprogrammet for livmorhalskreft i Norge. Jeg ønsket å finne ut hvorfor så mange kvinner får livmorhalskreft hvert år, når vi har et velorganisert og etablert screeningprogram. Jeg ønsket samtidig å få lære mer om livmorhalskreft og screeningprogrammet for livmorhalskreft i Norge og i andre land.

På fjerde studieår startet prosessen med oppgaven, og det første som stod på agendaen var å finne veileder. Jeg kontaktet, sammen med en studievevenninne, Finn Egil Skjeldestad fordi vi ønsket å skrive om tema tilknyttet gynekologi. Vi hadde flere temaer vi ønsket å skrive om, der abort stod sterkt. Vi diskuterte flere ulike temaer, og vi ble presentert for temaet livmorhalskreft og screeningprogram. Dette fattet vi interesse for, og dette var også et tema der det var enklere å finne datagrunnlag for enn noen av de andre temaene vi vurderte. Vi skulle skrive to forskjellige og uavhengige oppgaver med livmorhalskreft som tema. Det var ikke tidligere skrevet om effektiviteten til masseundersøkelsen i Troms og Finnmark, så dette ønsket jeg å ta fatt i med tanke på interesse og målet om å få publisert en artikkel etter endt arbeidsprosess.

Arbeidet med oppgaven startet i februar 2015, der en prosjektbeskrivelse ble utarbeidet. Videre ble det jobbet med å lese og skrive sammendrag fra flere ulike artikler som omhandlet temaet jeg skulle skrive om. Dette arbeidet foregikk gjennom våren, sommeren og høsten 2015. Artikkelsammendragene ble diskutert med veileder og biveileder Sveinung Sørbye. Det å skrive artikkelsammendrag var en lærerik prosess i seg selv, og forståelsen av artiklene ble bedre med korte og lettfattelige sammendrag. Disse sammendragene er vedlagt oppgaven.

I januar 2016 startet arbeidet med å skrive oppgaven. Et utkast til innledning ble utarbeidet først, med videre utarbeiding av analyseplan og av materiale og metode. Tabeller og diagrammer ble laget ut i fra statistiske analyser jeg fikk tilsendt fra min veileder. Disse analysene ble utarbeidet etter min analyseplan. Videre ble resultatdel og diskusjonsdel skrevet med gode tilbakemeldinger fra veiledere. Underveis i utarbeidingen av resultatdelen ble det oppdaget at for få tilfeller havnet under hver enkelt kategori, slik som beskrevet i resultatdelen. Dette dannet grunnlag for nye

statistiske analyser som ble utarbeidet i samarbeid med veileder under veiledningsmøte i mai 2016.

Det har gjennom hele prosessen vært et tett samarbeid med veileder og biveileder, der det har vært jevnlig mailkontakt og flere veiledningsmøter i Tromsø. Jeg vil takke veileder Finn Egil Skjeldestad og biveileder Sveinung Wergeland Sørbye for et veldig godt samarbeid. Målet videre er å få publisert femteårsoppgaven min i et tidsskrift.

Marit Askevold Ulsund,

01.06.16 Bodø

Innholdsfortegnelse

Resyme	5
Innledning.....	7
Overgang fra innledning til materiale og metode.....	12
Materiale og metode.....	14
Bakgrunnspopulasjon	14
Studiepopulasjon	14
Screeninghistorier	14
Alder og tidsperiode.....	15
FIGO-stadium.....	15
Statistiske analyser	16
Formelle godkjenninger	16
Resultater	17
Distribusjon av krefttilfeller over tidsperiodene:	17
Stadium ved diagnosealder	17
Klassifisering av screeninghistorier	17
Alder og screeningshistorier	18
FIGO-stadium og screeninghistorier.....	18
Histologisk diagnose og screeninghistorie.....	18
Ny klassifisering	18
Alder og ny klassifisering.....	19
FIGO-stadium og ny klassifisering	20
Diskusjon	21
Styrker.....	25
Svakheter	25
Konklusjon.....	26
Referanser.....	27
Vedlegg tabeller	31
Tabell 1 - Alder, histologisk type, FIGO-stadium og Herbert klassifisering av screeninghistorier etter tidsperiode	31
Tabell 2 - Analyser av krefttilfeller med screeninghistorier etter Herbert-klassifisering	32
Tabell 3 - Analyser av krefttilfeller med screeninghistorier etter ny klassifisering	33
Figur 1 - Stadium ved diagnosealder (%).....	34
Tabell 4 - sammenligning mellom studier.....	35
Tabell 5 - Sammenligning med Herbert sin studie.....	36
Vedlegg - veiledningskontrakt	37
Vedlegg - referat fra artikler	38

Resyme

Bakgrunn: Formålet med denne oppgaven var å kartlegge mulig svikt i screeningprogrammet for livmorhalskreft i Troms og Finnmark i perioden 2000 til 2014.

Materiale og metode: Datagrunnlaget som er benyttet i oppgaven er hentet fra laboratorieinformasjonssystemet SymPathy i tidsperioden 01.01.2000 til 31.12.2014. Studiepopulasjonen omfattet 188 kvinner i alderen 20-89 år med livmorhalskreft. Kvinnene var bosatt i Troms og Finnmark. Alle plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og blandingstyper ble inkludert i utvalget. Screeningkategorier ble klassifisert i seks kategorier etter deltagelse i programmet, normale prøver i programmet og ulik grad av manglende oppfølging ved funn i programmet. Denne inndelingen ble revurdert til tre grupper: oppdaget utenfor programmet, oppdaget i programmet, oppdaget etter manglende oppfølging i programmet. Alder ble kategorisert i 20-44 år, 45-69 år og 70-89 år. Dataene ble analysert i to tidsperioder: 2000-2007 og 2008-2014. FIGO-stadium ble klassifisert i IA, IB, II og høyere. Alle analyser er gjort i SPSS med kji-kvadrattest med signifikansnivå $p < 0.05$.

Resultater: Etter de nye klassifiseringene var det en klar sammenheng mellom alder og screeninghistorikk. De eldre kvinnene med kreft hadde i mindre grad fulgt screeningprogrammet enn de yngre kvinnene med kreft. Kvinner med langt kommet kreft (FIGO-stadium II og høyere) hadde i mindre grad fulgt screeningprogrammet enn kvinner som ble funnet i tidlig stadium. Det ble observert en sammenheng mellom økende alder ved diagnose og sannsynlighet for å bli diagnostisert med FIGO-stadium II eller høyere. Kvinner med kreft som ikke hadde fulgt screeningprogrammet stod for 44,1% av krefttilfellene. Over 50% av kvinnene med kreft i studien, ble oppdaget som et ledd i screeningprogrammet.

Konklusjon: Ingen eller manglende deltagelse i screeningprogrammet var en av de største årsakene til at kvinner utviklet livmorhalskreft. Det ble også oppdaget manglende oppfølging av unormale celleprøver, forsinket utredning, svikt i behandling av forstadier, og svikt i oppfølging etter behandling. Et screeningprogram med høyere dekningsgrad, adekvat oppfølging av unormale prøver, og liten eller ingen forsinkelse i prøvetaking vil kunne effektivisere programmet. Dermed vil flere krefttilfeller kunne

forebygges. Screeningprogrammet vil likevel ikke kunne være 100% effektivt med tanke på forebygging av alle krefttilfeller.

Innledning

Kreft er en fellesbetegnelse for mange forskjellige sykdommer som kan ha ulike risikofaktorer og sykdomsutvikling. Likheten er at de starter med ukontrollert celledeling. I 2012 ble det diagnostisert 30 000 nye krefttilfeller i Norge, noe som er en økning fra tidligere år (1). Flere lever med kreft nå enn for 15 år siden. Dette ser vi i sammenheng med at antall diagnostiserte krefttilfeller øker, og behandling av kreft er i stadig utvikling slik at flere lever lengre med sin kreftdiagnose (1). Etablerte screeningprogram, slik som mammografi og Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, er i stor grad med på å diagnostisere flere krefttilfeller (2, 3). Det er mange i dagens samfunn som har et forhold til kreft, enten via sykdom selv eller sykdom hos familie eller bekjente. Selv om flere opplever å få kreft nå, så har det likevel vært en nedgang i dødeligheten av kreft de siste tiårene. Dette er også en trend vi ser hos kvinner med livmorhalskreft (2).

På verdensbasis er livmorhalskreft den fjerde mest vanlige kreftformen som rammer kvinner, med 528 000 nye tilfeller hvert år (4). Det er i Afrika, sør for Sahara, at livmorhalskreft er mest utbredt. Det er også den fjerde mest dødelige kreftformen blant kvinner i verden, med 266 000 registrerte dødsfall i 2012 (4). Livmorhalskreft er på verdensbasis den vanligste kreftformen hos kvinner under 35 år (5).

I Norge har livmorhalskreft hatt en nedgang i prevalens og insidens gjennom mange år, men antall tilfeller av livmorhalskreft har økt de siste årene. Dette kan vi se i sammenheng med tidligere seksuell debut, flere seksuelle partnere og mer ubeskyttet seksuell kontakt blant den unge delen av befolkningen (3). Prevalensen av livmorhalskreft er likevel lav i Norge sammenlignet med andre land i verden. Årlig er insidensen av kvinner i Norge som rammes rundt 300 (5). I 2014 ble det diagnostisert 338 nye tilfeller med livmorhalskreft, noe som var en økning av 48 krefttilfeller siden 2013. Det ble registrert 63 dødsfall grunnet livmorhalskreft i 2014 (6).

Screening for livmorhalskreft har vist seg å være et av de viktigste forebyggende tiltak for å forhindre at kvinner utvikler denne kreftformen. Dette kan vi se i sammenheng med at mer enn 80 prosent av nye tilfeller med livmorhalskreft oppstår i land uten et organisert masseundersøkelsesprogram (4). Screening defineres som et

helseforebyggende tiltak der et stort utvalg av befolkningen (en populasjon) undersøkes for å oppdage en bestemt sykdom eller lidelse (7). Livmorhalskreft som kreftform er unik med tanke på mulighetene for forebygging, og screening er kanskje et av de mest suksessrike forebyggende tiltak for kreft i medisinsk historie. Screening for forstadier til livmorhalskreft, og effektiv behandling av disse kan teoretisk redusere forekomst og dødelighet med over 80% (8). I Norge forebygger Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft 50 til 70 % av livmorhalskrefttilfellene (3, 7).

Screening for livmorhalskreft ble utviklet av George Papanicolau i 1940-årene (9). Paptest som screeningstest er brukt i hele verden for å oppdage forstadier til kreft (unormale celler, dysplasi) på livmorhalsen før det utvikler seg til invasiv kreft (9). Av livmorhalskrefttilfellene vil 85-90% utvikle seg innenfor et lite område på livmortappen (portio) kjent som transformasjonssonen der vi finner overgangen fra plateepitel til sylinderepitel (10, 11). Plateepitelkarsinomer starter med forstadier i form av cervikale intraepiteliale neoplasier (CIN) som klassifiseres som grad 1, 2 eller 3.

Plateepitelkarsinomer er mest vanlig, og utgjør omtrent 85% av alle karsinomene i cervix, mens adenokarsinomer utgjør omtrent 10%, og øvrige typer omtrent 5%(10, 11). Utviklingen av celleforandringer til infiltrerende livmorhalskreft er en trinnvis prosess som går over mange år. Ved celleprøvetaking vil celler fra de ytre og indre delene av transformasjonssonen (ekto- og endocervix) bli samlet opp og undersøkt i mikroskop. Overlevelsen for livmorhalskreft er god, og det er sett en overlevelseshastighet i Norge på 78% for alle stadier til sammen (3).

I Norge har vi et organisert screeningprogram der kvinner mellom 25 og 69 år anbefales å ta celleprøve hvert tredje år (3). Som primærscreening anbefaler Kreftregisteret en cervixcytologisk prøve (celleprøve). I Norge bruker vi både konvensjonell prøvetaking (Papanicolaou test) og væskebasert cytologi (LBC), der sistnevnte har blitt vanligere de siste årene. HPV-test blir brukt som sekundærscreening etter spesifiserte retningslinjer (3). HPV-infeksjon (Humant papillomavirus), da særlig HPV-type 16 og 18, er den viktigste primærårsaken for utvikling av livmorhalskreft (12). På grunnlag av dette ble innføring av HPV-basert primærscreening startet opp i fire fylker i 2015 der kvinner over 34 år randomiseres til celleprøve hvert tredje år eller HPV-test hvert femte år. Rapporter som følger dette vil komme (3).

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft startet i 1991 med etablering av en sentral database for cytologiske screeningprøver ved Kreftregisteret, men screeningprogrammet ble først landsdekkende i 1995 (3, 13). Masseundersøkelsen er satt sammen av flere mindre registre som inkluderer cytologiregisteret, histologiregisteret, CIN-registeret og HPV-registeret). Alle registrene er underlagt Kreftregisteret (14).

For at flest mulige krefttilfeller skal kunne forebygges er det viktig å optimalisere oppmøte for kvinner i målgruppen for screening, slik at dekningsgraden til programmet blir størst mulig (15). I Norge vil alle kvinner som fyller 25 år få invitasjonsbrev for å ta celleprøve, men kvinnen må selv bestille time hos legen og møte opp til prøvetaking. Dersom hun ikke tar celleprøven slik som er anbefalt av Kreftregisteret, vil kvinnen få et påminnelsesbrev etter ca. et år (3). Slike brev er med på å øke oppmøte til screening (3, 11). I noen land sendes det ut en informasjonsbrosjyre som vektlegger risikofaktorer og fordeler med screening sammen med invitasjonen. Dette gjør at kvinnen er informert, og slike brosjyrer er vist å øke oppmøte til screening (11). Medier er med på å opplyse og informere befolkningen, og dette er også med på å øke oppmøtet til screening (3). Det er viktig at alle kvinner som deltar i programmet følger anbefalingene om oppmøte til screening hvert tredje år, da dette gir bedre mulighet til å oppdage forstadier slik at disse kan behandles før kreft utvikles. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har som målsetning å oppnå en dekningsgrad på 80% (3). Dekningsgraden av screening i Norge innen 3,5 år var i 2013 på 66,3% og i 2014 på 66,5%. Til sammenligning var 3,5 års dekningsgrad over 70% i perioden 1997 – 2006. Det ble dermed observert gradvis synkende oppmøte, og dette utgjør en betydelig utfordring for programmet (3). Til sammenligning kan vi se fra studier som er gjort i Leicestershire, England (16) og i Espoo, Finland (15), at dekningsgraden var henholdsvis 76% (kvinner i alderen 25-69 år) og 64% (kvinner i alderen 30-60). Man må i disse studiene ta hensyn til at dekningsgraden ikke var målt innen 3,5 år, men innen 5,5 og 5 år.

Livmorhalskreft har en lang premalign fase, der det kan ta 10-30 år før ubehandlede forstadier utvikler seg til kreft (17). Det er derfor nærliggende å tro at svært få kvinner som følger screeningprogrammet, enten jevnlig eller sporadisk, utvikler livmorhalskreft. Likevel er det flere studier som viser at en betydelig andel kvinner utvikler kreft til tross for regelmessig deltakelse i screening (18-23).

Alle tilfeller av livmorhalskreft kan betraktes som svikt i screening. Man ser mange ulike årsaker til slik svikt. Disse inkluderer blant annet ingen tidligere deltagelse i screeningprogrammet, kun sporadisk deltagelse i screening, feil i celleprøvetaking, laboratoriefeil slik som fortolkningsfeil, og forsinket eller ingen oppfølging og behandling av forstadier til kreft (18-27). Studier med gjennomgang av prøvehistorikk for kvinner med livmorhalskreft har bidratt til å kartlegge årsaker til hvorfor mange krefttilfeller ikke blir forebygget, og hvor i programmet det i så fall svikter (18-23). Studiene er utført i land med godt organiserte screeningprogram. De bygger på en klassifisering av screeninghistorier til kvinner der kategoriene i hovedsak er: de som har ingen tidligere registrert celleprøve, de som har siste celleprøve registrert for et visst tidsintervall tilbake, og de som har fulgt screeningprogrammet med enten normale celleprøver eller unormale celleprøver med ingen eller manglende oppfølging. I alle disse studiene så vi en liknende trend når det gjaldt fordeling av screeninghistorier i programmet. Av kvinnene som fikk stilt diagnosen livmorhalskreft hadde omtrent halvparten ingen tidligere eller mangelfull screening, mens den andre omtrentlige halvparten hadde deltatt i screeningprogrammet (18-23). Granskning av "normale" celleprøver hos kvinner som senere utviklet kreft viste ofte celleforandringer som har vært feilvurdert eller oversett ved første screening (19-23). Slik svikt i screening blir kategorisert som falske negative celleprøver. Det er ikke uventet å finne falske negative celleprøver ved granskning av celleprøver med tanke på hvor lang tid livmorhalskreft bruker på å utvikle seg (17). Disse studiene viste dermed at høyt oppmøte til screening alene ikke er tilstrekkelig for å forebygge livmorhalskreft, men at celleprøver har begrenset sensitivitet når det gjelder å oppdage forstadier til kreft (19-23). Effektiviteten til programmet er avhengig av høy dekningsgrad, nøyaktig cytologi, adekvat oppfølging, rask undersøkelse og effektiv behandling av høygradige lesjoner (18-23, 27).

Tall fra Kreftregisteret viser at det som er vist i andre studier fra utlandet i stor grad også gjelder i Norge (28). Livmorhalskreft fortsetter å være utbredt, selv hos kvinner som har tatt del i det anbefalte screeningsprogrammet. Av de 300 kvinnene som utvikler kreft hvert år har omtrent 150 kvinner tatt celleprøve i løpet av de siste fem årene uten at deres kreftsykdom ble forebygget (3). Jeg vil i denne oppgaven undersøke hva bakgrunnen for dette kan være: hvorfor får 300 kvinner hvert år livmorhalskreft når

hele populasjonen mellom 25 og 69 år får tilbud om screening? Er ikke effektiviteten av screeningsprogrammet god nok? Hvorfor skjer det svikt i screening? Hva slags type svikt er den viktigste årsaken til livmorhalskreft? Jeg vil prøve å kartlegge dette ved hjelp av klassifisering av svikt i screening ved å se på prøvehistorikken hos kvinner med livmorhalskreft. Jeg vil også relatere prøvehistorikken til kvinnens alder og FIGO-stadium ved oppdagelse av livmorhalskreft.

Overgang fra innledning til materiale og metode

Kreftregisteret ble opprettet i 1951 og er et av de eldste nasjonale kreftregistre i verden. Alle landets leger er pålagt ved lov å melde nye krefttilfeller og mistanke om kreft til Kreftregisteret. Det skal meldes uansett om ikke sikker kreftdiagnose er stilt. Kreftregisteret har blant annet ansvar for masseundersøkelsen for livmorhalskreft. Det overordnede formålet til kreftregisteret er å etablere viten og spre kunnskap som bidrar til å redusere kreftsykdom. Dette skal de gjøre ved å samle inn og behandle data om krefttilfeller og kreftundersøkelser i Norge for å kartlegge kreftsykdommers utbredelse i landet og belyse endringer over tid. De skal drive, fremme og gi grunnlag for forskning og de skal gi råd om helsehjelp mot kreftsykdommer og gi råd og informasjon om forebyggende tiltak mot kreftsykdom (29).

Kreftregisteret jobber blant annet med å tallfeste dekningsgraden til Masseundersøkelsen, basert på alder og fylke. Dette er et viktig arbeid med tanke på hvor i landet og i hvilke aldersgrupper man skal legge inn ressurser for å bedre rekrutteringen til screeningprogrammet. Dekningsgraden beregnes ut i fra befolkningsgrunnlaget, og er en indikator på hvor stor andel av målgruppen som faktisk screenes innenfor det anbefalte screeningintervallet. De som har hatt gynekologisk kreft eller har fjernet livmorhalsen av annen årsak, utelukkes fra befolkningsgrunnlaget (3).

I Norge er dekningsgraden høyest i aldersgruppen 35-59 år der den ligger mellom 67-70% i et 3,5 års intervall. Dekningsgraden er betydelig lavere i aldersgruppen 25-34 år der den ligger på 54-55% i aldersgruppen 25-29 år og på rundt 65% i aldersgruppen 30-34 år (3). Det er viktig å utforme tiltak for de yngre aldersgruppene for å rekruttere flere til programmet. Kreftregisteret har også tallfestet dekningsgrad etter 10 år, som gir en beskrivelse av hvor mange som faller helt utenfor programmet. I aldersgruppen 25-69 år var det 17% som ikke har tatt celleprøve siste 10 år (3). I perioden 2011 til 2013 var dekningsgraden samlet sett 66,3% blant alle kvinnene i alderen 25 til 69 år.

3,5 års dekningsgrad beskriver andelen av kvinner som har tatt minst én prøve siste tre år og 6 måneder. 10 års dekningsgrad beskriver andelen av kvinner som har tatt minst én prøve siste ti år (3).

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ble landsdekkende i 1995. Dekningsgraden

økte betydelig i perioden 1994 til 2004. Fokuset rundt screening i denne perioden økte. For perioden 2004 til 2014 var det derimot en generell nedgang i dekningsgraden i hele landet. Når vi ser på fylkene Troms og Finnmark, ser vi at spesielt Finnmark har lav dekningsgrad sammenlignet med resten av landet (3).

Materiale og metode

I denne studien har jeg brukt data fra SymPathy. SymPathy er et laboratorieinformasjonssystem som er utviklet for patologilaboratorier av Tieto med utviklingsavdeling i Sverige. Systemet følger prøvens gang i laboratoriet til dokumentasjon av mikroskopering av prøven. Prøvesvarene blir dokumentert per pasient slik at fullstendig historikk for cytologiske og histologiske prøver samles. Kliniske diagnoser kodes ved hjelp av diagnosesystemet ICD-10, mens patologene bruker Norsk patologikodeverk med grunnlag i SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) (30, 31). Det blir satt T-koder for topografi og M-koder for morfologi. SNOMED-kodene gjør det enkelt å trekke ut statistikk fra SymPathy.

Bakgrunnspopulasjon

Bakgrunnspopulasjonen i min studie omfattet kvinner i alderen 20-89 år som var bosatt i Troms og Finnmark i tidsperioden 01.01.2000 – 31.12.2014. Den kvinnelige populasjonen var på 55 232 kvinner i Troms og 26 395 kvinner i Finnmark i år 2000. De tilsvarende tallene for 2014 var 60 111 kvinner i Troms og 27 247 kvinner i Finnmark (32).

Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen omfattet alle kvinner i Troms og Finnmark som fikk påvist livmorhalskreft i perioden 2000-2014. Livmorhalskrefttilfeller ble identifisert med anonymiserte data fra SymPathy. Totalt ble det funnet 189 kvinner med livmorhalskreft i perioden 2000-2014. For hver enkelt kvinne ble det registrert prøvehistorikk, inkludert alle celleprøver, vevsprøver og eventuelt behandling med konisering tilbake til 1990. Alle plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og blandingstyper ble inkludert i utvalget. Et tilfelle ble histologisk diagnostisert som adenoskvamøst karsinom (kombinert plate- og adenokarsinom). Dette tilfellet ble inkludert i gruppen med adenokarsinom i de statistiske analysene. En av kvinnene med kreft fikk diagnostisert lymfoepitelialt karsinom. Dette tilfellet ble ekskludert fra videre statistiske analyser. Dermed stod 188 kvinner igjen for grunnlaget til analysene.

Screeninghistorier

I denne studien har jeg brukt tilsvarende klassifisering av screeninghistorier som Amanda Herbert gjorde i sin studie om screeningprogrammet i Southampton og South

West Hampshire i tidsperioden 1985-96 (20). Med utgangspunkt i prøvehistorikk for hver enkelt kvinne i Microsoftprogrammet Excel ble kvinnenes screeninghistorier klassifisert etter følgende kategorier:

1. Ingen tidligere cytologi
2. Foregående normal cytologi mer enn 6 år før kreftdiagnosen
3. Normal cytologi mindre enn 6 år før kreftdiagnosen
4. Lavgradig (ASC-US og LSIL) eller uegnet cytologi uten oppfølging innen 6 år av diagnosen
5. De som er anbefalt biopsi eller behandling mer enn 6 måneder før kreftdiagnose, men ingen registrert oppfølging
6. De som har tidligere behandling av intraepitelial neoplasi (CIN) før kreftdiagnosen

Alder og tidsperiode

Screeningprogrammet i Norge anbefaler kvinner i alderen 25-69 år å ta celleprøve hvert tredje år (3). Det er ikke anbefalt å ta rutinemessige celleprøver fra kvinner under 25 år eller kvinner over 69 år. Det var imidlertid noen kvinner fra utvalget som fikk diagnostisert livmorhalskreft utenfor det nasjonale screeningprogrammet. Disse ble også inkludert i studien. Det var tre kvinner som fikk diagnostisert kreft før 25-årsalder, og 19 kvinner som fikk diagnostisert kreft etter fylte 70 år. I min oppgave ble alder kategorisert i 20-44 år, 45-69 år og 70-89 år. Dataene ble analysert i to tidsperioder: 2000-2007 og 2008-2014.

FIGO-stadium

Livmorhalskreft blir inndelt i FIGO-stadium (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) I til IV etter utbredelse av sykdom. Ved FIGO-stadium I er tumor begrenset til livmorhalsen, der stadium IA kun har mikroskopisk påvisbar dybde ≤ 3 mm og bredde ≤ 7 mm. Stadium IB er makroskopisk påvisbar eller mikroskopisk større enn kriteriene for IA. Ved stadium II er tumor også funnet utenfor livmorhalsen, men den når ikke bekkenveggen eller ytre tredjedel av vagina. Ved stadium III er det tumorutbredelse ut til ytre tredjedel av vagina eller ut til bekkenveggen. Tilfeller med hydronefrose eller ikke-fungerende nyre inkluderes også i stadium III. Ved stadium IV er det infiltrasjon i blære- eller rectum-mucosa (histologiverifisert) eller direkte

tumorvekst utenfor bekkenet eller fjernmetastaser (33). I studien min har jeg klassifisert stadium til IA, IB, II og høyre. Data for bruk i statistiske analyser ble hentet ut fra SymPathy og dobbeltsjekket i DIPS. DIPS er et system der alle laboratoriesvar lagres sammen med øvrig klinisk pasientinformasjon.

Statistiske analyser

Alle analyser er gjort i SPSS med kji-kvadrattest med signifikansnivå $p < 0.05$.

Formelle godkjenninger

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

Resultater

I perioden 2000 til 2014 ble det totalt diagnostisert 188 tilfeller av livmorhalskreft i Troms og Finnmark. Kvinnene som ikke hadde tidligere cytologi, og de som hadde foregående normal cytologi mer enn 6 år før diagnose (kategori 1 og 2), stod for 43,6% av krefttilfellene, mens kvinnene som ble diagnostisert etter funn innenfor programmet (kategori 3, 4, 5 og 6) stod for 56,4% av krefttilfellene.

Distribusjon av krefttilfeller over tidsperiodene:

Det ble observert en nedgang av krefttilfeller fra 108 tilfeller (57,7%) i første tidsperiode til 80 tilfeller (42,3%) i andre tidsperiode (tabell 1). Dette til tross for at populasjonen økte i samme periode. Det var omtrent lik fordeling av krefttilfeller i de to tidsperiodene blant kvinnene i alderen 25 til 69 år. Derimot var det omtrent dobbelt så mange krefttilfeller i aldersgruppen 70+ i første tidsperiode sammenlignet med andre tidsperiode. Aldersdistribusjonen mellom de to tidsperiodene var ikke signifikant ($p=0,3$).

Flere kvinner ble diagnostisert med adenokarsinomer i andre tidsperiode. Andelen økte fra 12% til 24% ($p=0,03$) (tabell 1). FIGO-stadium endret seg lite mellom de to tidsperiodene ($p=0,8$) (tabell 1).

Det ble ikke funnet signifikant forskjell i fordelingen av screeninghistoriene mellom de to tidsperiodene ($p=0,17$) (tabell 1).

Stadium ved diagnosealder

Stadium IA og IB var mest utbredt blant kvinnene i aldersgruppen 20-44 år. Blant kvinnene i alderen 45-69 var stadium II eller høyere mest utbredt. Dette ble også sett blant kvinnene i alderen 70+, der stadium II eller høyere hadde en andel på hele 78,9% blant alle krefttilfellene (figur 2). Andelen av krefttilfellene med FIGO-stadium II eller høyere økte med økende alder ved diagnose ($p<0,001$). Den fullstendige distribusjonen av krefttilfeller med alder og stadium er vist i figur 1.

Klassifisering av screeninghistorier

Blant kvinnene med kreft hadde 39 kvinner (20,7%) ingen tidligere cytologi, 43 kvinner (22,9%) hadde foregående normal cytologi mer enn 6 år før kreftdiagnosen, 69 kvinner (36,7%) hadde normal cytologi mindre enn 6 år før kreftdiagnosen, 4 kvinner (2,1%)

hadde tidligere lavgradig (ASC-US og LSIL) eller uegnet cytologi uten oppfølging innen 6 år av diagnosen, 18 kvinner (9,6%) var anbefalt henvisning til gynekolog for kolposkopi/biopsi eller behandling mer enn 6 måneder før kreftdiagnose, men ingen registrert oppfølging, og 15 kvinner (8,0%) hadde hatt tidligere behandling av intraepitelial neoplasi (CIN) før kreftdiagnosen (tabell 2).

Alder og screeningshistorier

Omtrent 90% av krefttilfellene var i alderen 25-69 år. Over 50% (101/188) av krefttilfellene var i alderen 25-69 år.

Kvinner med kreft i alderen 45 år og oppover var overrepresentert blant de som hadde ingen tidligere cytologi og de med foregående normal cytologi mer enn 6 år før diagnose ($p=0,03$) (tabell 2).

FIGO-stadium og screeninghistorier

Blant de 188 kvinnene med kreft var det tilnærmet likt antall kvinner som var diagnostisert med FIGO-stadium IA, IB og II eller høyere (tabell 2).

Når det ble sett på FIGO-stadium i sammenheng med screeningkategorier var det en høyere andel av de med stadium II og høyere blant kvinnene med ingen tidligere cytologi og manglende oppmøte til cytologi (kategori 1 og 2). Stadium IA og IB var mest representert hos de med normal cytologi. Det ble likevel ikke funnet signifikant forskjell i FIGO-stadium sett i sammenheng med screeninghistorier ($p=0,11$).

Histologisk diagnose og screeninghistorie

Plateepitelkarsinom var den mest utbredte histologiske diagnosen i denne studiepopulasjonen (tabell 2). Det var ingen signifikant forskjell i distribusjonen av plateepitelkarsinom i forhold til screeningkategoriene ($p=0,38$).

Ny klassifisering

De statistiske analysene som ble gjort etter Herbert-klassifiseringen (20) viste at svært få tilfeller havnet i Herbert-kategori 4 og 6 (tabell 1). Kun 4 kvinner (2,1%) havnet i kategori 4, og kun 15 kvinner (7,9%) havnet i kategori 6. Det ble i tillegg observert at Herbert-klassifiseringen ikke tok godt nok hensyn til om kvinnene ble oppdaget utenfor eller innenfor screeningprogrammet, eller om de hadde forsinket oppfølging eller ikke. Dette dannet grunnlag for ny klassifisering av screeninghistorier. Den nye

klassifiseringen tok hensyn til om kvinnene hadde fulgt programmet, og om oppfølgingen var forsinket. Flere tilfeller havnet også i hver kategori. De nye screeninghistoriene ble klassifisert som følgende:

1. De som hadde ingen eller manglende deltagelse i screeningprogrammet
2. De som hadde fulgt programmet
3. De som hadde forsinket eller manglende oppfølging av funn i screeningprogrammet

Screeningkategori 1 inkluderte de som hadde ingen tidligere cytologi og de som hadde foregående normal cytologi mer enn 6 år før diagnose. Screeningkategori 2 inkluderte de som hadde normal cytologi innen 3,5 år av kreftdiagnosen og de som hadde unormale celleprøver, men normal oppfølging av disse. Kategori 3 inkluderte de som hadde tidligere lavgradig eller uegnet cytologi uten oppfølging innen 6 år av diagnosen, de som var anbefalt undersøkelse eller behandling mer enn 6 måneder før kreftdiagnose, men ingen registrert oppfølging, og de som hadde forsinket normal celleprøve innen 6 år av kreftdiagnosen. Herbert-kategori 6 ble fordelt mellom de tre nye kategoriene. Av de 15 tilfellene som tidligere hadde hatt behandling (kategori 6) havnet et tilfelle blant de som ikke hadde fulgt screeningprogrammet, 11 tilfeller havnet blant de som hadde normal cytologi innen 3,5 år av diagnose, og 3 tilfeller havnet blant de som hadde manglende oppfølging. I hovedsak inkluderte kategori 1 kvinnene som ble oppdaget utenfor screeningprogrammet, og kategori 2 og 3 inkluderte kvinnene som ble funnet som et ledd i screeningprogrammet.

I den nye klassifiseringen hadde 83 kvinner (44,1%) manglende eller ingen deltagelse i screeningprogrammet (kategori 1), 59 kvinner (31,4%) hadde fulgt programmet (kategori 2), og 46 kvinner (24,5%) fikk diagnosen etter forsinket eller manglende oppfølging av funn i screeningprogrammet (kategori 3).

Alder og ny klassifisering

Kvinner med kreft i alderen 45 år og eldre havnet i større grad blant de med ingen eller manglende deltagelse i screeningprogrammet (kategori 1). Yngre kvinner med kreft hadde i større grad fulgt screeningprogrammet (kategori 2). Kvinnene med forsinket eller manglende oppfølging fordelte seg mer likt blant alle aldersgruppene (kategori 3).

Det ble funnet en signifikant forskjell i alder sett i sammenheng med screeninghistorikk ($p=0,03$).

FIGO-stadium og ny klassifisering

Det ble ikke funnet signifikant forskjell i FIGO-stadium sett i sammenheng med ny klassifisering ($p=0,07$). Det ble likevel sett en klar trend der FIGO-stadium I var mest representert hos kvinnene som ble oppdaget innenfor programmet (kategori 2 og 3), og stadium II eller høyere var mest representert hos kvinnene som ble oppdaget utenfor programmet (kategori 1) (tabell 3).

Diskusjon

Basert på de nye klassifiseringene var det en klar sammenheng mellom alder og screeninghistorier, der de eldste kvinnene i større grad ikke hadde fulgt screeningprogrammet, samtidig som den yngste aldersgruppen ble oppdaget i programmet. Når det gjaldt FIGO-stadium ble det observert en klar trend der kvinner som ble oppdaget utenfor programmet i større grad hadde stadium II og høyere sammenlignet med kvinner som har fulgt screeningprogrammet. Det ble i tillegg observert en sammenheng mellom økende alder ved diagnose og sannsynlighet for å bli diagnostisert med FIGO-stadium II eller høyere. Det ble ikke funnet signifikante endringer mellom tidsperiodene i andel kvinner som fikk påvist cancer, verken blant de som ble funnet som en del av screeningprogrammet eller blant de som ble funnet utenfor screeningprogrammet.

Kvinnene som ble oppdaget utenfor screeningprogrammet i tidsperioden 2000-2014 stod for 44,1% av krefttilfellene. Som forventet fant vi flere årsaker til svikt i screening enn ingen eller mangelfull deltagelse. Over 50% av kvinnene hadde utviklet kreft til tross for deltakelse i screeningprogrammet (kategori 2 og 3), og hadde minst en celleprøve innen 6 år før kreftdiagnosen.

Funnene i min studie var tilsvarende de fleste andre studier, der andelen av kvinner med kreft oppdaget utenfor screeningprogrammet lå mellom 30% til 80% (18, 20, 21-23, 34, 35) (tabell 4). Studiet gjort av Duggan i Canada skilte seg ut (19). I Canada er screeningprogrammet opportunistisk og det foreligger ingen invitasjoner til programmet. Likevel ble så få som 16,7% av kvinnene med kreft funnet utenfor programmet, og så mange som 83,3% funnet innenfor programmet. Dette kunne være en konsekvens av at studien kun inkluderte celleprøver innen 5 år før kreftdiagnosen. Dermed var det ikke kjent hvor mange av kvinnene som hadde celleprøver mer enn 6 år før diagnosen, og dermed ville blitt en del av gruppen som ble funnet utenfor programmet.

Andelen av kvinner over 70 år i min studie, som var over alderen for målgruppen i screeningprogrammet, ble redusert med ca. 50% fra første til andre tidsperiode. Denne reduksjonen kunne man se som en naturlig konsekvens av at foregående screenede kvinner ble eldre. Man kan anta en ytterligere reduksjon i krefttilfeller hos den eldre

populasjonen som har ingen eller mangelfull screening i fremtiden. Som vist i tabell 4 har andre studier funnet en andel på 10% til 54% av kvinner med kreft over målgruppen for screeningprogrammet (18, 20, 21-23, 27, 34). De fleste andre land hadde en mer snever målgruppe enn i Norge. Kun New Zealand hadde samme eldste aldersgruppe inkludert i målgruppen (22). I New Zealand fant vi deretter en tilsvarende lik prosentandel av kvinner i alderen 70 år eller eldre som ble diagnostisert med kreft. Landene som hadde mer snevre målgrupper hadde naturlig nok en høyere andel av kvinner som ble funnet over alderen for målgruppen (18, 23, 27, 34).

I min studie ble til sammen 11% av krefttilfellene diagnostisert utenfor målgruppen for screeningprogrammet, tre kvinner under 25 år og 19 kvinner som var 70 år eller eldre. I Finland, med en målgruppe fra 30-60 år, så vi at hele 60% av kvinnene med kreft ble diagnostisert utenfor målgruppen (opportunistisk prøvetakning) (27). Vi så naturlig nok en tendens til at landene med mer snevre målgrupper hadde flere tilfeller av kreft som ble oppdaget utenfor screeningprogrammet enn studier med bredere målgruppe (18, 21, 23, 27). Vi så også, i likhet med min studie, en klar tendens til at eldre kvinner ble diagnostisert med høyere stadium av kreft (18, 19, 23, 35). Vi kan konkludere med at en bredere målgruppe vil til en viss grad kunne forebygge, og oppdage flere tilfeller med kreft på et tidligere stadium. Ved å screene flere aldersgrupper vil det være færre kvinner med kreft utenfor screeningprogrammet.

Vi så en tendens i flere av studiene, i likhet med min studie, at høyest andel av kvinnene med FIGO-stadium I ble funnet hos de som ble oppdaget innenfor screeningprogrammet (20, 21, 27). Overlevelsesraten i henhold til FIGO-stadium viser store forskjeller. Stadium I har en fem års overlevelse på 93%, stadium II har en fem års overlevelse på 75%, stadium III har en fem års overlevelse på 48%, og stadium IV har en fem års overlevelse på 22% (36). Det medfører dermed at helsegevinsten er størst ved å oppdage livmorhalskreft i et tidlig stadium. Dette vil også gi en større samfunnsøkonomisk gevinst.

Dekningsgraden til screeningprogrammet for livmorhalskreft i Norge er litt lav sammenlignet med andre land (20, 27, 34, 35). For hele Norge ligger 3,5 års dekningsgrad godt under 70%. For Troms og Finnmark var 3,5 års dekningsgrad rundt 70% i 2004 og litt over 60% i 2014 (3). Det bør settes i verk tiltak for å øke

rekrutteringen til programmet når vi ser at dekningsgraden sank med så mye i en 10-årsperiode. Dekningsgraden er i ferd med å synke ned til det nivået som var før screeningprogrammet ble organisert i Norge, noe som mest sannsynlig er negativt for utviklingen av livmorhalskreft (3). I Danmark så vi at dekningsgrad målt innen tre år var på 76% (35), og i England på rundt 85% til 90% (20). Finland og Nederland har screeningintervaller på fem år, og der ble det målt en dekningsgrad på henholdsvis 80% (27) og 95% (34). I Norge var fem års dekningsgrad 74% for kvinner i alderen 25-69 år i 2010-2014 (3).

Studiene som ble sammenlignet med min artikkel var fra flere forskjellige geografiske områder, det var forskjell i om landene hadde organiserte eller opportunistiske screeningprogram, og tidsperiodene studiene var utført i varierte. Retningslinjene for screening og screeningfrekvens var også forskjellig i de ulike landene. Mange av studiene hadde også ulike definisjoner og klassifiseringer av screeninghistoriene, noe som gjorde at resultatene fra de ulike studiene ikke var helt sammenlignbare (18, 19, 21-23, 27, 34, 35). Dette medførte at kvinnene som ble inkludert blant de som ble oppdaget innenfor og utenfor screeningprogrammet varierte noe mellom studiene. For eksempel varierte tidsintervallene for siste normale celleprøve mellom de ulike studiene. Tidsintervallene varierte fra 3 år til 6 år (18-23, 27, 34, 35). Det var i tillegg forskjeller i om landene hadde invitasjon til screening eller ikke, og hvilke aldersgrupper målgruppen inkluderte (tabell 4). Studiene gjort i Finland og Nederland viste store variasjoner i andelen kvinner som ble oppdaget utenfor og innenfor screeningprogrammet, avhengig av om både inviterte og ikke inviterte ble inkludert, eller om kun inviterte ble inkludert (27, 34). I Finland var så få som 40% av kvinnene invitert til programmet (27). Av disse kvinnene ble 60% oppdaget utenfor programmet og 40% oppdaget innenfor programmet. I Nederland var 70% av kvinnene invitert til programmet, og 81% av disse hadde ingen tidligere cytologi, og ble dermed oppdaget utenfor programmet (34). Kvinnene som ikke var invitert i disse studiene inkluderte de utenfor målgruppen og de som av andre grunner ikke var invitert. Det var ikke kjent om disse kvinnene var screenet eller ikke, og dermed har jeg valgt å bruke data som kun inkluderte den inviterte andelen av kvinnene. Presentasjon av disse data er vist i tabell 4. En annen tydelig forskjell var slingringsmonnet for normal celleprøve innen siste screeningintervall. De fleste studiene ga et slingringsmonn på et halvt år, men dette

gjaldt blant annet ikke for studiet gjort i Sverige (18). Likevel ga alle disse studiene, i et større perspektiv, gode sammenligningsgrunnlag med min studie.

Funn i Herbert sin studie var direkte sammenlignbare med funn i min studie på bakgrunn av tilsvarende klassifisering (20). Det ble i Herbert sin studie funnet en større andel kvinner, med 54,6%, som ikke hadde fulgt programmet (kategori 1 og 2), enn i min studie, med 43,6%. Selv om andelen i Herbert sin studie er høyere enn i min studie, er tallene relativt like. Flere i min studie ble funnet å ha normal cytologi innen 6 år av diagnosen. Den fullstendige fordelingen av screeninghistoriene i begge studiene er vist i tabell 5.

Ingen screeningprogrammer kan forebygge alle tilfeller av kreft. Selv med perfekt oppmøte til screening, vil det være kvinner som utvikler livmorhalskreft. Av de 31,4% kvinnene som havnet i «ny» kategori 2, hadde 46 kvinner normal cytologi innen 3,5 år av diagnosen. Man ville forvente at mange av kvinnene som ble diagnostisert med normal cytologi så kort tid innen kreftdiagnosen, hadde falske negative celleprøver. Livmorhalskreft har en lang premalign fase med forstadier der det vil ta 10-30 år før invasiv kreft utvikles, noe som gjør det svært lite sannsynlig med normale celleprøver tett opp mot diagnosen (17). Lavgradige og høygradige lesjoner burde derfor ha blitt oppdaget hos kvinner med kreft til tross for «normale» prøver. Cytologibasert celleprøvetaking har for dårlig sensitivitet med tanke på å oppdage celleforandringer (19-23). Mange av de «normale» celleprøvene antas å ha vært falske negative prøver grunnet fortolkningsfeil. Feil i celleprøvetaking, der prøvetaker ikke fikk med seg nok materiale, var nok en faktor som også spilte en rolle hos de med tilsynelatende normale prøver. Hurtig voksende tumorer kan også forekomme, men er svært sjelden. Studien gjort av Duggan i Canada gransket både unormale og normale celleprøver på nytt. Studien viste at det var en reduksjon fra 23% til 3,6% av celleprøvene som ble funnet som normale (19). Altså ble 84,2% av de tilsynelatende normale prøvene oppgradert til å være enten uegnede prøver, eller å ha lavgradige eller høygradige forandringer. Andre studier som også gransket tilsynelatende normale celleprøver på nytt fant at 10% til 48% av celleprøvene hadde cytologiske forandringer (unormale funn) eller var uegnet (20-23). Tall fra Kreftregisteret viser at omtrent halvparten av kvinner med livmorhalskreft til tross for screening hadde «normal» celleprøve mindre enn 3,5 år før kreftdiagnosen (28).

Styrker

Min studie bygget opprinnelig på klassifisering av screeninghistorier etter Herbert sin studie, men det ble oppdaget at flere av kategoriene ikke inneholdt nok tilfeller til å få god nok informasjon ut fra analysene. De nye klassifiseringene ga et mye bedre og oversiktlig grunnlag for statistiske analyser grunnet at flere deltagere i studien havnet i hver kategori. Studien min hadde et relativt stort utvalg av kvinner, noe som gjorde at den kunne sammenlignes med andre relativt store studier. Alle krefttilfellene var innhentet fra samme tidsperiode. Diagnostikken til krefttilfellene var mest sannsynlig enhetlig og alle kvinnene var behandlet på samme sykehus.

Svakheter

Studien min har ikke hatt mulighet til å granske celleprøvene til de kvinnene som ble funnet med «normale» celleprøver, på nytt. Jeg ville derimot ha forventet å finne tilsvarende resultat av falske negative prøver som andre studier har avdekket. Andre studier har tatt hensyn til om kvinner er funnet symptomatisk eller ikke, altså om kvinnene har testet seg på grunn av symptomer og ikke som en del av programmet. Dette hadde ikke jeg data for.

Konklusjon

Studien min avdekket flere viktige årsaker til svikt i screening. Ingen eller manglende deltagelse i screeningprogrammet var som forventet en av de største årsakene til svikt i screening. Svikt i programmet ble også avdekket blant kvinnene med normal cytologi, normal oppfølging og blant de med forsinket og manglende oppfølging. Det at så mange kvinner med kreft hadde tilsynelatende normal celleprøve i forkant av diagnosen viser nødvendigheten av videre forskning og viktigheten av å fokusere på sensitiviteten til primær screening.

Et screeningprogram med høyere dekningsgrad, adekvat oppfølging av unormale prøver, liten eller ingen forsinkelse i prøvetaking og kvinner som følger retningslinjene vil kunne være med på å effektivisere programmet, og dermed forebygge flere krefttilfeller. Screeningprogrammet vil likevel ikke kunne være 100% effektivt med tanke på forebygging av alle krefttilfeller (37).

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2015.
https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2014/cin2014-special_issue.pdf (02.02.16)
2. Stoltenberg C. Folkehelse rapporten, 2014: helsetilstanden i Norge. Oslo: nasjonalt folkehelseinstitutt, 2014. <http://www.fhi.no/dokumenter/4313e1cf39.pdf> (28.02.16)
3. Skare GB, Lonnberg S. Årsrapport livmorhalskreft 2014. Oslo: Institutt for populasjonsbasert kreftforskning; 2015. [http://kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner og rapporter/Livmorhalskreft/livmorhals_2015.pdf](http://kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner_og_rapporter/Livmorhalskreft/livmorhals_2015.pdf) (01.02.16)
4. International Agency for Research on Cancer. WHO. Press release N 223, 12.12.2013. https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf (02.02.16)
5. Livmorhalskreft, behandling og oppfølging. Livmorhalsprogrammet. Kreftregisteret.
<http://kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Nyhetsaker/Kvinner/Livmorhalskreft/> (07.02.2016)
6. Ursin G. Kreftformer som kan forebygges, øker mest. Nyheter. Kreftregisteret. (Sist oppdatert 08.12.2015)
<http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Kreftformer-som-kan-forebygges-okermest/> (11.05.2016)
7. Lønnberg S. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (Livmorhalsprogrammet). Presentation presented at: Ullevål sykehus; 25.10.2012. Available from:
http://www.oslo-universitetssykehus.no/SiteCollectionDocuments/Om%20oss/Avdelinger/Akuttmedisinsk_avdeling/Ullevaal_livmorhalsprogrammet_25102012v2.ppt.pdf (02.02.16)
8. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10: Cervix Cancer Screening. Lyon, France: IARC Press 2005
<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/handbook10-cover.pdf> (02.02.16)
9. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. Archives of pathology & laboratory medicine. 1997;121(3):211-24.

10. Nottingham J. Informed consent: Screening programmes need consent forms [Letter]. *BMJ* 1998;317(7163):948-949.
11. Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(5):Cd002834.
12. Karlsen F, Kristensen G, Holm R, Chitemerere M, Berner A, Hagmar BM. High incidence of human papillomavirus in 146 cervical carcinomas. A study using three different pairs of consensus primers, and detecting viral genomes with putative deletions. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1995;31a(9):1511-6.
13. Bjorge T, Gunbjorud AB, Haugen OA, Skare GB, Trope C, Thoresen SO. Mass screening for cervical cancer in Norway: evaluation of the pilot project. *Cancer causes & control : CCC*. 1995;6(6):477-84.
14. Johansen BK, Skare GB, Haldorsen T, Eriksen T, Waage R, Molund IM. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport livmorhalskreft 2008. Oslo: Institutt for populasjonsbasert kreftforskning;2009. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/livmorhalskreft/arsrapport_cervix2008.pdf (10.02.16)
15. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Self-sampling versus reminder letter: effects on cervical cancer screening attendance and coverage in Finland. *Int J Cancer*. 2011;128(11):2681-7.
16. Ferriman A. Audit shows weaknesses in cervical cancer screening. *BMJ : British Medical Journal*. 2001;322(7295):1141.
17. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(5):425-34.
18. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(9):622-9.
19. Duggan MA, Nation J. An audit of the cervical cancer screening histories of 246 women with carcinoma. *Journal of lower genital tract disease*. 2012;16(3):263-70.

20. Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Invasive cervical cancer audit: a relative increase in interval cancers while coverage increased and incidence declined. *BJOG*. 2009;116(6):845-53.
21. Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wahlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol*. 2011;120(1):68-72.
22. Priest P, Sadler L, Peters J, Crengle S, Bethwaite P, Medley G, et al. Pathways to diagnosis of cervical cancer: screening history, delay in follow up, and smear reading. *Bjog*. 2007;114(4):398-407.
23. de Bie RP, Vergers-Spooren HC, Massuger LF, Siebers AG, Salet-van der Pol MR, Vedder JE, et al. Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):64 e1-7.
24. Burger EA, Kim JJ. The value of improving failures within a cervical cancer screening program: an example from Norway. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1931-9.
25. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1993;29A Suppl 4:S1-38.
26. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *British Journal of Cancer*. 1985;52(4):669-73.
27. Lonnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2134-40.
28. Lonnberg S. Kan livmorhalsprogrammet bli enda bedre? *Nyheter. Kreftregisteret* <https://www.kreftregisteret.no/generelt/nyheter/kan-livmorhalsprogrammet-bli-enda-bedre/> (19.05.2016)
29. Ursin G. Om Kreftregisteret. *Generelt. Kreftregisteret*. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Om-Kreftregisteret/> (25.02.16)
30. Berman JJ, Moore GW. SNOMED-encoded surgical pathology databases: a tool for epidemiologic investigation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1996;9(9):944-50.
31. Norsk patologikodeverk. Direktoratet for e-helse. Volven. <https://volven.no/produkt.asp?id=277769&catID=3&subID=8> (30.05.16)

32. Folkemengde og befolkningsendringer. Befolkning. Statistikk. Statistisk sentralbyrå (Statistics Norway)
<https://www.ssb.no/statistikkbanken/selectvarval/define.asp?SubjectCode=al&ProductId=al&MainTable=NY3026&contents=Personer1&PLanguage=0&Qid=0&nvl=True&mt=1&pm=&SessID=7412765&FokusertBoks=1&gruppe1=Hele&gruppe2=Hele&gruppe3=Hele&gruppe4=Hele&VS1=Fylker&VS2=Kjonn&VS3=AlleAldre00B&VS4=&CMSSubjectArea=befolkning&KortNavnWeb=folkemengde&StatVariant=&Tabstrip=SELECT&aggre setnr=1&checked=true> (28.03.16)
33. Stadieinndeling. Veileder i onkologisk gynekologi. Norsk gynekologisk forening. Legeforeningen. (Sist oppdatert: 27.02.2002) <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-onkologisk-gynekologi-2002/stadieinndeling/> (12.04.16)
34. Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2006;119(10):2372-5.
35. Dugue PA, Lynge E, Bjerregaard B, Rebolj M. Non-participation in screening: the case of cervical cancer in Denmark. *Prev Med*. 2012;54(3-4):266-9.
36. Kristensen GB, Fiane B, Dørum A, Steen R, Bentzen AG. Prognose. Livmorhalskreft (cervix cancer). Høring - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Oslo: helsedirektoratet; 2015
https://helsedirektoratet.no/Documents/H%C3%B8ringer/Veileder%20for%20rusme stringsenhetene/10_5178-H%C3%B8ring%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20gynekologi sk%20kreft.pdf (25.02.16)
37. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Hildesheim A, Solomon D, et al. Neither one-time negative screening tests nor negative colposcopy provides absolute reassurance against cervical cancer. *Int J Cancer*. 2009;125(7):1649-56.

Vedlegg tabeller

Tabell 1 – Alder, histologisk type, FIGO-stadium og Herbert klassifisering av screeninghistorier etter tidsperiode

	2000-2007 N= 108 %	2008-2014 N= 80 %	Totalt N=188 %
Alder			
25-44	50,9	57,5	53,7
45-69	36,1	36,3	36,2
70+	13,0	6,2	10,1
Histologisk type			
Plateepitel	88,0	76,3	83,0
Adenokarsinom	12,0	23,7	17,0
FIGO-stadium			
IA	33,3	31,3	32,4
IB	32,4	37,5	34,6
II+	34,3	31,2	33,0
Screeninghistorier			
Kategori 1	25,8	13,8	20,7
Kategori 2	20,4	26,3	22,9
Kategori 3	38,0	35,0	36,7
Kategori 4	1,9	2,5	2,1
Kategori 5	9,3	10,0	9,6
Kategori 6	4,6	12,4	8,0

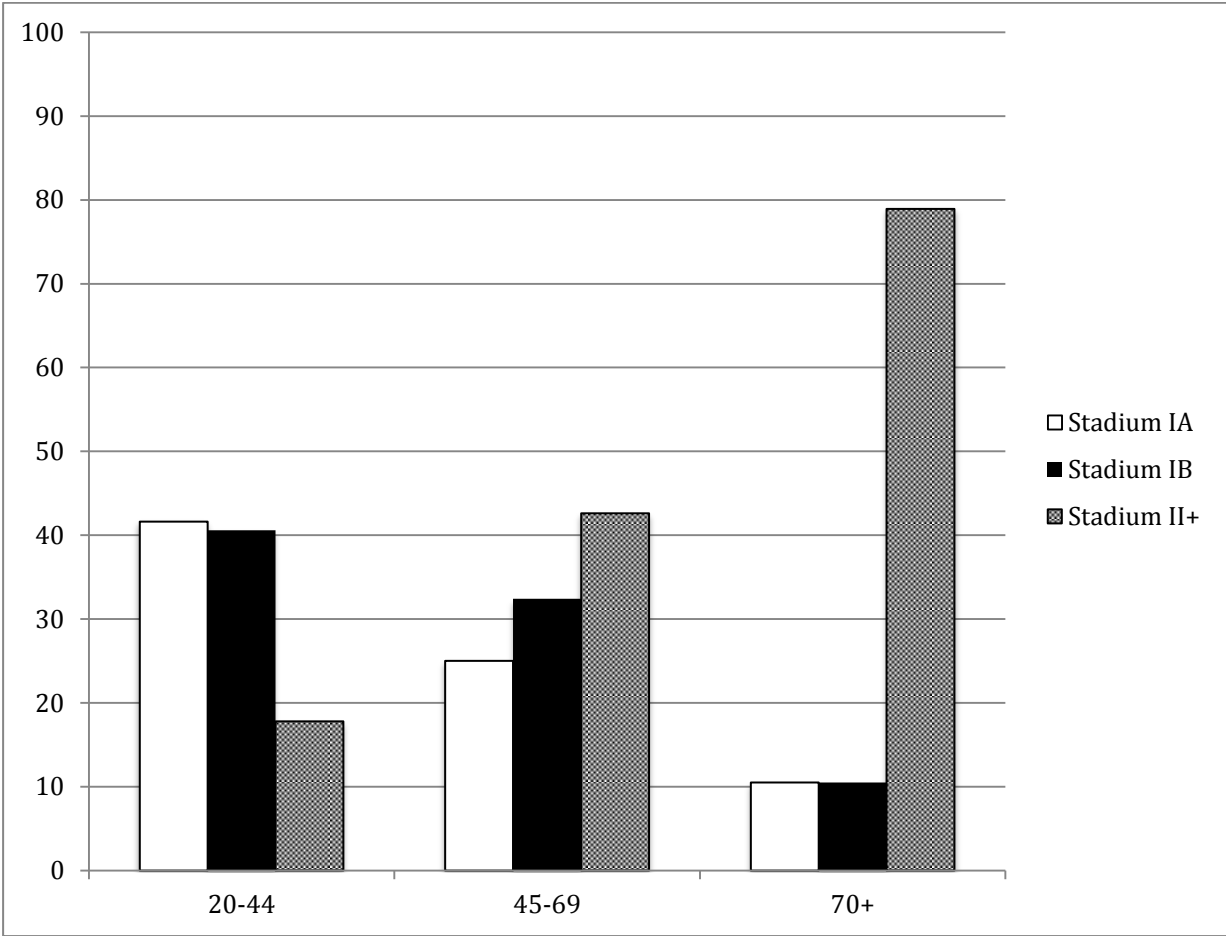
Tabell 2 – Analyser av krefttilfeller med screeninghistorier etter Herbert-klassifisering

	Totale krefttilfeller	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3	Kategori 4	Kategori 5	Kategori 6
	N = 188	N = 39	N = 43	N = 69	N = 4	N = 18	N = 15
	%	%	%	%	%	%	%
Alder							
20-44	53,7	14,9	19,8	47,5	3,0	7,9	6,9
45-69	36,2	25,0	26,5	25,0	0	14,7	8,8
70+	10,1	36,8	26,3	21,1	5,3	0	10,5
FIGO- stadium							
IA	32,4	13,1	23,0	45,9	0	8,2	9,8
IB	34,6	20,0	18,5	40,0	1,5	9,2	10,8
II+	33,0	29,0	27,4	24,2	4,8	11,3	3,2
Totalt	100	20,7	22,9	36,7	2,1	9,6	8,0

Tabell 3 – Analyser av krefttilfeller med screeninghistorier etter ny klassifisering

	Totale krefttilfeller	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3
	N = 188	N = 84	N = 59	N = 46
	%	%	%	%
Alder				
20-44	53,7	34,7	38,6	26,7
45-69	36,2	51,5	23,5	25,0
70+	10,1	68,4	21,1	10,5
FIGO- stadium				
IA	32,4	36,1	39,3	24,6
IB	34,6	38,5	35,4	26,2
II+	33,0	58,1	19,4	22,6
Totalt	100	44,1	31,4	24,5

Figur 1 – Stadium ved diagnosealder (%)



Tabell 4 – sammenligning mellom studier

Første- forfatter	Land	Tids- period e	Screening program – alder og intervaller	N Kreft- tilfeller	Screeninghistorie		FIGO-stadium.		Alder ≥ alderen for målgruppe %
					Oppdaget i program	Oppdaget utenfor program	Oppdaget i program	Oppdaget utenfor program	
					%	%	St. I %	St. I %	
Ulsund	Norge	2000 - 2014	25-69 hvert 3. år	188	55,9	44,1	62,7	37,3	10,1
Kirschner (21)	Danmark	2008 - 2009	23-50, hvert 3. år 50-65 hvert 5. år	112	53,2	46,8	62,35	37,65	16,1 (≥65)
Dugue (35)	Danmark	2003 - 2007	23-59 hvert 3. år	1867	56	45	-	-	-
Andrae (18)	Sverige	1999 - 2001	23-50 hvert 3. år 51-60 hvert 5. år	1230	35,9	64,1	47,5	52,5	31,7 (≥66)
Lonnberg (27)	Finland	2000 - 2009	30-60 hvert 5. år	506	39,2	60,8	54,2	45,8	53,8
Herbert (20)	England	1985 - 1996	20-50 hvert 3. år 50-64 hvert 5. år	382	45,2	54,6	61,0	38,1	29,6
De Bie (23)	Neder- land	1991 - 2008	30-60 hvert 5. år	401	40	60	-	-	22
Bos (34)	Neder- land	1994- 1997	1994-95: 35-54 hvert 3. år 1996-97: 30-60 hvert 5. år	1458	19	81	-	-	17 (>53 år når programm et ble innført)
Priest (22)	New- Zealand	2000- 2002	Anbefalt hvert 3. år	371	67	33	-	-	10
Duggan (11)	Canada	1996 - 2001	25-69 Anbefalt hvert 3. år	246	83,3	16,7	-	-	-

Tabell 5 – Sammenligning med Herbert sin studie

Første- forfatter	Land	Tids- periode	N kreft- tilfeller	Herbert-klassifisering					
				Kat 1	Kat 2	Kat 3	Kat 4	Kat 5	Kat 6
Ulsund	Norge	2000 - 2014	188	20,7	22,9	36,7	2,1	9,6	8,0
Herbert (20)	England	1985 - 1996	382	38,7	15,9	22,3	9,6	4,7	8,6

Vedlegg – veiledningskontrakt

Veiledningskontrakt MED-3950 Femteårsoppgave

Student: Marit Askevold Ulsund

Fødselsnr: 04099044840

E-post: marit_u@hotmail.com Telefon: 95283938

Kull: M.K.-11

Skriver sammen med: ''

Hovedveileder: Finn Egil Skjeldestad

Institutt/arbeidssted: ISM

Titteel og stillingsprosent: Professor (100%)

E-post: finn.e.skjeldestad@uit.no / eskjelde@online.no

Mobiltelefon: 95 20 71 96

Biveileder: Sveinung W. Sørbye

Institutt/arbeidssted: Klinisk patologi, Diagnostisk klinikk, UNN Tromsø

Titteel og stillingsprosent: Overlege (100%)

E-post: Sveinung.Wergeland.Sorbye@unn.no

Mobiltelefon: 41 14 08 81

Fasiliteter

Hvilke fasiliteter stiller veileder opp med (lab, analyseverktøy, etc.)? *Ikke relevant*

Administrative ressurser

Vil det være behov for porto, svarkonvolutter etc. som fås hos administrasjonen? *Ikke relevant*

Reisestøtte

Vil det være behov for reisestøtte? *I utgangspunktet ikke planlagt*

Partene forplikter seg til å gjennomføre prosjektet i henhold til prosjektbeskrivelsen.

Dato: 21/01/15

Marit Askevold Ulsund, Tromsø

Vedlegg – referat fra artikler

Referanse: Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wahlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. <i>Gynecol Oncol.</i> 2011;120(1):68-72.			Design: caseseries
			GRADE
			Høy til svært høy (III)
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To examine screening histories of women with invasive cervical cancer in a 12-year period during the introduction of organised screening to assess its effectiveness.	<p>Place: Copenhagen, Denmark</p> <p>Population: 202.534 cytological samples were evaluated in the study period</p> <p>Study-population: 112</p> <p>Age: 23-65</p> <p>Age-groups: 20-34/35-49/50-64/65+</p> <p>Screening interval: 3years/5 years (50+) Screening were introduced in the 1960s</p> <p>Data sources: The Danish National Pathology Data Bank. Both departments used SlideWizard computer screening program an automated cytological screening systems (FocalPoint automated analyser)</p> <p>Exclusion: In 3 cases (2.7%), routine audit and cytological or histological review could not be performed as recommended by The Regional Steering Committee for Cervical Cancer in Greater Copenhagen. This was due to loss of relevant cytological or histological material, typically because of destruction of cytological glass slides.</p>	<p>A total number of 112 women were diagnosed with an invasive cervical cancer in the 2-year period. The mean age of study subjects was 46.6 years \pm 15.8 years (range 23–91 years).</p> <p>The histological diagnoses comprised: 62 (55.4%) squamous cell carcinomas, 20 (17.9%) microinvasive squamous cell carcinomas, 25 (22.3%) adenocarcinomas and 5 cancers of different histology. The clinical stage of cancers at time of diagnosis ranged from FIGO stage IA to stage IV.</p> <p>A total of 91.1% (41 out of 45 subjects) of women with true interval cancers were diagnosed with stage I cancer; 51.1% stage IA (23 cases) and 40.0% stage IB (18 cases). Only one woman in this group had stage II disease and 3 women (6.6%) had stage III cancer.</p> <p>51 (45.5%) women had deficient screening histories, while 45 (40.2%) women had followed the screening recommendations and had normal cervical samples in review.</p>	Sjekkliste: <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalt materiale (N=112) 2. Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja, ikke selektert 3. Er inklusjonskriteriene klart definert? Ja, alle med livmorhalskreft i definert tidsperiode 4. Er svarprosenten høy nok? Ikke relevant 5. Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei –ulike stadier av sykdom noe som var viktig for studien 6. Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ikke beskrevet tilstrekkelig i materiale og metode 7. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Livmorhalskreft basert på biopsi- og patologisvar 8. Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ikke relevant, kun en behandlingsgruppe 9. Var registreringen av data prospektiv? Historisk prospektiv, retrospektiv i natur
Konklusjon			
More than 45% of the cervical cancer cases in our study were due to deficient cervical screening, stressing the importance of increasing the screening-uptake and coverage. 40% interval cancers emphasize the relevance of further cervical testing of women with relevant symptoms, despite of prior normal cervical samples. Finally, 9.8% false negative cytological samples are consistent with previous reports, but still a part of the screening program that should be improved.			
Land			
Danmark			
År data innsamling			

<p>2008-2009</p>	<p>Definition screening histories:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deficient screening history <ol style="list-style-type: none"> a) no cervical cytological screening performed within 3,5 years of cancer diagnoses; <50 years b) within 5,5 years of diagnosis 50 and 65 years c) no screening test performed between 55 and 65 years among women > 65 years (oldest 91 years) 2. False negative cytology (\geqHSIL at review) 3. False negative histology (\geqCIN 2 at review) 4. Regular screening history (normal at review) 5. Review not possible <p>Statistics: Fishers exact test. To adjust for age differences in the groups Mantel-Haenzels test was used. Only results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.</p>	<p>11 (9.8%) women were diagnosed with false negative cytology, and 2 women had false negative histological tests, while pathological review was not feasible for 3 subjects.</p>	<p>Styrke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle livmorhalskrefttilfeller ved to labor. - Studiet er basert på alle livmorhalskrefttilfeller ved to sykehus i Københavnområdet - Komplette data for histologi type/stage - Nærmest komplette screening-historier/behandlinger? Flyttinger i Danmark? - Granskning av alle celleprøver på nytt - «Ja» i sjekklisten er styrker til studien <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alder ikke enhetlig analysert. - Ikke konsekvent definisjon av screeninghistorier etter alder (strengest for de < 50 år, < 3,5 - Studiepopulasjon (n=112) – ikke lite/ikke stort (kun 2008/09, kunne ha tatt med flere år) - Kunne ha tatt med ASCUS/LSIL som svikt i intervall screening - Formål på slutten av innledningen ikke samstemt med formål i abstrakt!
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Referanse: Dugue PA, Lyng E, Bjerregaard B, Rebolj M. Non-participation in screening: the case of cervical cancer in Denmark. <i>Prev Med.</i> 2012;54(3-4):266-9.			Study design: Case series
			GRADE Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>To determine the impact of comprehensiveness of cytology registration on the proportion of cervical cancer patients without a recent screening history.</p> <p>Describe the changes in the proportion of cervical cancer patients without a recent screening history when we varied the number of laboratories included in the analysis</p>	<p>Place: Denmark</p> <p>Study pop: 1867</p> <p>Age: 23-59</p> <p>Age-groups: not defined</p> <p>Screening interval: 3yrs/5 years (50+)</p> <p>Data sources: Nationwide Danish Cancer Register (DCR), The Danish National Pathology Data Bank (patobank), The National Health Service Register (NHSR), The Danish Civil Registration System</p> <p>Exclusion: It was assumed that cytology taken less than six months before the diagnosis were obtained as part of the diagnosing process, and excluded them from the analysis.</p> <p>Definition scr. History:</p>	<p>Using only screening data from the laboratories that diagnosed the cervical cancers, 60% of patients had no cervical cytology registered in the last two screening rounds preceding the diagnosis, 9% had a cervical cytology registered only in the last-but-one screening round preceding the cancer diagnosis, and 31% had a cervical cytology in the last screening round before the diagnosis. At step5, using national Patobank and NHSR data, 45% of patients had no screening history in the last two screening rounds, and 57% had none in the last screening round.</p> <p>Comparing step2 to step3 and step4 to step5 allowed us to measure the effect of the completeness of registration. In the analysis restricted</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalt materiale: N=1867 2. Var utvalget selektert? Ikke selektert utvalg 3. Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja, alle med livmorhalskreft i perioden 2003-2007 4. Er svarprosenten høy nok? Ikke relevant 5. Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei, ulike FIGO-stadium, fordel for studien 6. Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Usikkert 7. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Usikker 8. Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? Ikke relevant 9. Var registreringen av data prospektiv?
Konklusjon	1) Women screened within more than six		

<p>Conclusion. The level of comprehensiveness of screening data makes a measurable difference when evaluating the screening histories of women with cervical cancer. It is important that actions for the improvement of a screening program are based on comprehensive cytology registrations.</p>	<p>months and less than four years</p> <p>2) Women screened within more than four years and less than 7.5 years before the diagnosis.</p> <p>In Denmark, the former period corresponds to approximately one screening interval before the diagnosis, allowing for a delay of six months. The latter period corresponds to the last-but-one screening interval.</p> <p>Statistical analyses: Step1: we examined each woman's screening history registered in the Patobank restricted to the hospital pathology laboratory or the private pathologist where the cancer was diagnosed.</p> <p>Step2: adding to step1 all other laboratories in the Patobank from the county where the cancer was diagnosed.</p> <p>Step3: adding to step2 those cervical cytologies for the same county, which were registered only in the NHSR.</p> <p>Step4: we examined all cervical cytologies available in the national Pato-bank, regardless of the county in which the woman was diagnosed with cervical cancer.</p> <p>Step5: adding to step4 all cervical cytologies which were registered in the NHSR only. This level corresponded to nationwide, i.e. complete, registration of cytology.</p>	<p>to the counties and with data from the Patobank only (step2), 35% of women had been screened in the last screening round; as compared to 38% when data from the NHSR were added (step3). A similar effect was found in the analysis of the national data (step4: 39% versus step5: 43%).</p>	<p>Historisk prospektiv</p> <p>Strengths of the study:</p> <p>The final result, step5 of the analysis, reflected the outcome of comprehensive screening history data for all Danish women. Use of comprehensive data was possible because data from all Danish hospital pathology laboratories are collected in the Patobank; because we had access to NHSR data; and because these data could be linked.</p> <p>Study limitations</p> <p>Out of the 1990 patients with cervical cancer, 1867 could be linked to the diagnosing laboratory and could be included in the analysis. The 123 unlinked patients may have been diagnosed by private pathologists not linked to the Patobank at the time of data retrieval, or abroad. Of these, 43 had no screening history; hence our percentage of patients without a screening history might be slightly underestimated. The number of women diagnosed with cervical cancer in 2003–2007 according to NordCan was slightly, 1.5%, lower than the number retrieved from the DCR.</p> <p>After the retrieval of the data for this study, the registration in the Patobank was completed and now includes registration of virtually all private pathologists. This will greatly facilitate Patobank-based evaluations of the Danish cervical screening program. Nevertheless, our analysis on the retrieved Patobank data serves as an illustration of potential problems in countries where complete screening data may not be available, or data linkage is not possible or permitted.</p>
<p>Land: Danmark</p>			
<p>År data innsamling 2003-2007</p>			

Referanse: Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. J Natl Cancer Inst. 2008;100(9):622-9.		Study design: Kasus kontroll	
		GRADE	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
The aims of the audit were to set the standards for routine monitoring of the reasons why cervical cancers still occur despite organized screening and to assist in prioritizing efforts to improve the effectiveness of screening programs.	<p>Place: Sweden</p> <p>Study pop: Cases (N=1230)</p> <p>Controls: 5*1230 (N=6150-26(exclusion)= 6124,</p> <p>Control selection: national pop. register/age matched)</p> <p>Age: 23-60 years</p> <p>Age cat: those younger than 30, 30-65 and those older than 65 (only normal Pap Smears up to this age). 21-29 years, 30-65 years, 65+ years</p> <p>Screening interval: 3 years age 23-50 and 5 years age 51-60</p> <p>Data sources: The National Swedish CC Register</p> <p>FIGO-stage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IA (microinvasive) 2. IB (localized) 3. II+ (advanced) <p>Histology: SCCs (74,9 %), adenocarcinoma (19,8%), adenosquamous (2,2%), or "other epithelial tumor" (3,2%)</p> <p>Definition screening history: constructed in</p>	Women who had not had a Pap smear within the recommended screening interval had higher risk of cervical cancer than women who had been screened (OR = 2.52, 95% CI = 2.19 to 2.91). This risk was similarly increased for all age groups (Phomogeneity = .96). The risk for non-squamous cell cervical cancers (OR = 1.59, 95% CI = 1.20 to 2.11) was also increased. Women who had not had a Pap smear within the recommended screening interval had a particularly high risk of advanced cancers (OR = 4.82, 95% CI = 3.61 to 6.44). Among women who had been screened within the recommended interval, those with abnormal Pap smears had a higher risk of cervical cancer than those with normal smears (OR = 7.55, 95% CI = 5.88 to 9.69) and constituted 11.5% of all women with cervical cancer.	<p>Sjekkliste:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Var kasus-kontrollgruppe rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgruppe? Ja 2. Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja, matchet med alder. Dette er tilstrekkelig 3. Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? ja, histologisk bekreftet 4. Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja, ikke registrert livmorhalskreft 5. Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja 6. Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Usikker/ikke aktuelt 7. Var den som målte eksposisjon blindet mht. hvem som var kasus/kontroll? Ikke relevant 8. Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ja <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Landsdekkende studie, fra nyere tid. - «Ja» i sjekklisten er styrker til studien
Konklusjon	No adherence to screening intervals was the major reason for cervical cancer morbidity. The screening program was equally effective for women of all ages and was also effective against non-squamous cancers.		
Land	Sweden		

År data innsamling	retrospect, data sources:		- Stor studiepopulasjon
1999-2001	<p>1) A Pap smear was taken during the last screening interval. 2) Not screened vs. screened women. 3) Normal vs. abnormal smear.</p> <p>4) Pap smear taken 1–6 months before diagnosis. 5) Pap smear taken less than 1 month before diagnosis</p> <p>6) No Pap smear taken within 6 months before diagnosis</p> <p>7) Screen-detected vs. symptomatic cases.</p> <p>Statistical methods: The Pearson X2 test, Odds ratios (ORs) for cervical cancer associated with screening history were estimated with 95% confidence intervals (CIs) in conditional logistic regression models that were stratified by birth year.</p>		<p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Attendance to the screening program (e.g., the relationship between invitations issued and tests performed) was not studied because only some counties kept identifiable information on when and to whom invitations had been issued. - Differences between county to county on how the national recommendations are implemented. Information on all Pap smears taken within or outside the organized screening program in a county is stored in a common database; therefore, women who have Pap smears taken outside the organized program are invited for screening but not until a time period equal to a screening interval has elapsed. Kan føre til liten regelmessighet hos noen kvinners screeningintervaller.

Referanse: Lonnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. Int J Cancer. 2013;132(9):2134-40.			Design: Case-control study	
			GRADE	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
The purpose of this study was to audit the screening histories of women who died of cervical cancer and evaluate the impact of participation in organized screening on the mortality from cervical cancer by morphology in different ages. We especially wanted to explore how screening at the age of 65 affects the mortality at advanced ages.	<p>Place: Helsinki, Finland</p> <p>Study pop: Cases (N=506) Controls: 6*506 (N=3036) (Control selection: population. register/age matched)</p> <p>Age: 30-60 (25-65 in some municipalities.) Cat: 25-39, 40-54, 55-69</p> <p>Screening interval: 5 years</p> <p>Data sources: The Finnish cancer register and The Mass Screening register database</p>	<p>545 women died from cervical cancer between 2000 and 2009, 39 excluded because of lack of screening information after 1990.</p> <p>Age peak adenocarcinomas after the age of 50, second peak with an increase in SCCs after the age of 70.</p> <p>Death by age: 0 < 25, 9 (25-29 years), 13 (30-34 years). Overall mortality: 57% by SCCs.</p> <p>Half of the adenocarcinomas were diagnosed more than 5 years after the last program invitation.</p> <p>1-2% of cancers were diagnosed before first invitation. A larger proportion of the localized cancers (25%) than of the advanced cancers (13%) were diagnosed among screening attenders.</p> <p>Lacking of invitation was similar among the cases and controls, because it was mainly age-dependent. Invited non-attenders were more than twice as common among the cases than among the controls.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Var kasus-kontrollgruppe rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja, livmorhalskrefttilfeller ble funnet i Krefregisteret og kontrollgruppe (ikke kreft) i Folkeregisteret 2. Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Matchet med alder, noe som er tilstrekkelig 3. Er diagnosen validert? Livmorhalskrefttilfellene er histologisk bekreftet 4. Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? JA – ikke registrert livmorhalskreft i Krefregisteret 5. Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja 6. Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Usikker 7. Var den som målte eksponisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Ikke definert 8. Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ikke relevant <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativt stor studiepopulasjon - «Ja» i sjekklisten er styrker til studien <p>Svakheter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ikke svart godt nok på formålet i konklusjonen - Ingen konsekvent inndeling av aldersgrupper. Noen plasser omtaler de aldersgrupper mellom 	
Konklusjon	<p>FIGO-stage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IA (microinvasive) 2. IB-IIA (localized) 3. IIB+ (advanced) <p>Histology: SCCs (59%), adenocarcinoma (29%), others/unknown (12%)</p> <p>Definition scr. History: constructed in retrospect, data sources:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Invited- those registered with an invitation within 5 years before diagnosis <p>Attenders - a registered screening test within interval</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Screen detected - if diagnosis occurred <=12 months screening test that resulted in referral for colposcopy. 			
The remaining cervical cancer mortality in Finland is mainly due to cancers developing in ages above the target ages for the invitational program and among those not responding to screening invitations. Screening effectiveness was found to be strongly correlated with age. The results strongly suggest, but do not conclusively prove, that the addition of a screening round at 65 would yield additional long-term benefits during the years				

<p>that see the largest frequency of cervical cancer mortality.</p>	<p>b) Interval cases. Negative or borderline, or diagnosis more than 12 months after a positive screening test, but before the next program invitation.</p>	<p>The odds ratios for the association of cervical cancer mortality and screening participation were found to differ across age groups.</p>	<p>25-29, 30-34 osv., mens andre plasser i artikkelen står de omtalt som 25-39, 40-54 osv.</p> <ul style="list-style-type: none"> - I artikkelen skriver de at: "The mean time period between diagnosis and disease-specific death was 1,436 days among all 545 cases". Her går de kun ut ifra sykdomsspesifikk død og tar ikke hensyn til aldersgrupper. De burde hatt med gjennomsnittsdager fra diagnose til død ved alle aldersgruppene (25-39, 40-54 og 55-69).
<p>Land</p>	<p>2. Uninvited:</p>	<p>The overall effect of participation in one program screen: reduction in the risk of cc death was 66%</p>	<ul style="list-style-type: none"> - I første avsnitt av resultatdelen tar de bare med dødsfall i aldersgruppene fram til 34 år (25-29 og 30-34). Jeg mener det hadde vært mye mer oversiktlig å ta med antall dødsfall innenfor alle alderskategorier her.
<p>Finland</p>	<p>a. Those diagnosed before first invitation b. Those diagnosed more than 5 years after last invitation. c. Those lacking a registered invitation for other reasons.</p>	<p>The risk reduction in mortality due to SCCs 78% (OR 0.22; CI 0.13–0.36) whereas no significant risk reduction was observed for mortality due to cervical adenocarcinoma over-all, nor stratified by age.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ingen invitasjon for kvinner over 60 år gjør det vanskelig å estimere effekten av screening og reduksjon av risiko i den aldersgruppen. I og med at de ikke er invitert, og dermed ikke deltar har jeg vanskelig for å forstå grunnlaget i denne setningen: The effect of participation after a last invitation at 60 was non-significant". Her står det at kvinner deltar i programmet etter en siste invitasjon. Hvordan kan de si det når deltakelse i programmet er definert som mellom aldersgruppene 30-60?
<p>År data innsamling</p>	<p>Statistical methods:</p>	<p>By expanding the analysis to include also those not invited, statistically significant ORs for the association of being screened in individual age groups and mortality from cancer diagnosed at the ages of 66–80 and 71–80 were observed.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - I artikkelen ser de på dødsfall av livmorhalskreft, og skal ut i fra dette evaluere innvirkningen av deltakelsen i organisert screening i ulike aldre. Ved å gå ut i fra kun antall krefttilfeller får de naturlig nok et mye bedre lys på deltakelse i screening i eldre aldre (flestep dødsfall blant de eldre) enn de får blant de yngre aldersgruppene da det er svært få dødsfall her.
<p>2000-2009</p>	<p>Logistic regression. Exposed: attending in the index program screening event Unexposed: non-attendance in the index program screening event</p>		

Referanse: Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Invasive cervical cancer audit: a relative increase in interval cancers while coverage increased and incidence declined. BJOG. 2009;116(6):845-53.			Study design: caseseries
			GRADE
			Høy til svært høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
We now present the detailed screening histories to determine reasons why cancers were not prevented in a screened population, particularly in the context of the numbers of women screened and not screened within 5 years	<p>Place: Southampton/SW Hampshire</p> <p>Population: approximately 220 000</p> <p>Age: 20-60 (25-65)</p> <p>Age-groups: 20-34/35-49/50-64/65+</p> <p>Screening interval: 3 years / 5 years (50+) Screening were introduced in 1988</p> <p>Time periods: 85-87, 88-90, 91-93 and 94-96</p> <p>Data sources: Wessex Regional Health Authority database. Local laboratories, journals and GP's</p> <p>Classification cc: symptomatic screen-detected fully invasive/microinvasive</p> <p>Screen detection interval: no cytology/> 5.5 years/6 months- 5.5 years/< 6months</p> <p>Inclusion: women living in SSWH with ICC between 85-96</p> <p>Exclusion: women who have had a hysterectomy and those who have had a Pap smear less than 6 months before diagnosis.</p> <p>Screening histories - screening route to diagnosis:</p> <ol style="list-style-type: none"> No cytology record Previous cytology record but not within 5.5 years of diag. Negative cytology reported within 5.5 	<p>Incidence in screened and unscreened women could not be calculated for 1985-87 or 1988-90 as data on screening coverage were not available.</p> <p>The largest number of cancers was seen in women aged 35-49 years.</p> <p>Of 382 women with invasive cervical cancer, 148 (38.7%) had no previous cytology record (cat. 1), 61 (15.9%) had been screened more than 5.5 years before diagnosis (cat. 2) 173 (45.2%) had been screened within the preceding 5.5 years (interval cancers: categories 3-6)</p> <p>Screen-detected cancers comprised 126 (33.0%) of all cancers and were separated into microinvasive (stage IA) and fully invasive (stage IB+) cancers.</p> <p>Adenocarcinomas or adenosquamous carcinomas comprised 92 (24.1%) of all cancers, and there was no significant difference in that percentage in the three main screening group categories.</p> <p>Category 1: Cancers in women who had no previous cytology record showed a significant decrease across the four periods of the study. Invasive cancers were more frequent with increasing age and stage. More symptomatic cancers than screen detected</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ol style="list-style-type: none"> Totalt materiale (N=382) Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja, ikke selektert Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja, klart definert Er svarprosenten høy nok? Ikke relevant Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Ikke samme stadium, noe som var en fordel for studien Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid)? Screeninghistorier for yngste/eldste kan være mangelfull ut fra design Ble objektive kriterier benyttet for å validere endepunkter? Ja, så godt som mulig Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ikke relevant Var registreringen av data prospektiv? Ja, historisk prospektiv. <p>Styrke</p> <p>- Stor studiepopulasjon og lengre</p>
Konklusjon	Interval cancers should be assessed as a proportion of eligible women screened within the same period of time and not as a proportion of all cancers. This audit demonstrates the importance of accurate cytology, appropriate follow up, prompt investigation and effective treatment of high-grade precancerous lesions.		
Land	England		
År data innsamling	1985-1996		

	<p>years of diagnosis</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Early repeat(s) recommended for low-grade or inadequate cytology within 5.5 years of diagnosis (with no recommendation for colposcopy). 5. Recommended for investigation more than 6 months before diagnosis, but no record of treatment. 6. Previous treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) before diagnosis of cancer. <p>Categories 3–6 = 'interval cancers'</p> <p>Statistics:</p> <p>Chi-square difference between proportions/Chi-square trend</p>	<p>cancers in this category.</p> <p>Category 2: No significant downward trend in this category. 29.5% of the women were known to have had previous abnormal cytology</p> <p>Category 3-6 (interval cancers): There was a significant trend towards interval cancers across the four periods of the study. Cancers were more likely to be interval cancers with decreasing age and stage.</p> <p>Interval cancers were equally likely to be symptomatic (49.7%) as screen detected.</p> <p>Different trend between the four categories.</p>	<p>tidsperiode.</p> <ul style="list-style-type: none"> - «Ja» i sjekklisten er styrker til studien - Granskning av celleprøver på nytt <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ikke notert histologi cytologi på CC tidlig i perioden (første årene av stadium) - Data fra 1985-1996, publisert først i 2009 - Dårlig samsvar mellom formål og konklusjon. Har ikke besvart hva som er årsakene til at kreft ikke blir forhindre 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.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Referanse: de Bie RP, Vergers-Spooren HC, Massuger LF, Siebers AG, Salet-van der Pol MR, Vedder JE, et al. Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases? Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):64 e1-7.			Study design: Case series
			GRADE
			Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>The objective of the study was to assess the screening history of women with cervical cancer and review normal cervical smears 5 years preceding the diagnosis.</p> <p>The aim of this study was to determine how many women diagnosed with cervical cancer in the Nijmegen region had been screened according to the national guidelines and, if screened properly, why screening did not prevent these cases?</p>	<p>Place: Netherland</p> <p>Study pop: Cases (N=401))</p> <p>Age: 30-60</p> <p>Age-groups: no age-categories</p> <p>Screening interval: 5yrs</p> <p>Data sources: The Dutch Nationwide Registry of Histology- and Cytopathology (PALGA)</p> <p>Histology: SCCs (74,9 %), adenocarcinoma (19,8%), adenosquamous (2,2%), or "other epithelial tumor" (3,2%)</p> <p>Definition screening history: Constructed in retrospect, data sources: In the collected data, women were scored as regularly screened, irregularly screened, or never screened. 1) A patient was scored as regularly screened when screened according to the guidelines of</p>	<p>Of the 401 eligible women, 67% had been invited at least once for participation in the national screening program. 22% exceeded the age limit to be invited for the NCSP (national screening program for cervical cancer) (older than target cohorts), and 11% were younger than the starting age of the NCSP when diagnosed with cervical cancer (younger than target cohorts).</p> <p>The youngest group showed 36% non-squamous cell carcinoma's compared with 16% of the oldest group ($P < .011$).</p> <p>In the oldest group, 54% had advanced stage (IIB or greater) disease, compared with 18% in the youngest and 11% in the target group ($P < .001$).</p> <p>Of the 269 women of the target cohorts, 40% were screened according to the guidelines of NCSP. Of the remaining invited patients, 25% were never screened (non-responders) and</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja, alle med livmorhalskreft var inkludert 2. Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja, ikke selektert utvalg 3. Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? – usikkert, uklart 4. Er svarprosenten høy nok? Ikke relevant 5. Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei, ulike stadium . FIGO-stadium I-IV 6. Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Usikker på dette 7. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Usikker 8. Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? Ikke relevant 9. Var registreringen av data prospektiv? Ja,
Konklusjon			

<p>Half of the women with cervical cancer were never screened because of the limited target age range or nonattendance. Twenty-one percent had a normal smear within 5 years preceding the diagnosis, caused by interpretation and/or sampling errors.</p>	<p>the national screening program on cervical cancer (responded to all invitations of the national screening program, every 5 years from the age of 30 years until 60 years). A deviation in screening interval of 10% was accepted. 2) Patients were scored as never screened if they never had a smear taken (non-responders). 3) Otherwise, the patients were scored as irregularly screened. This group responded to at least 1 of the invitations of the screening program but not to all, or the frequency and/or timing was not adequate (interval longer than 5 years).</p>	<p>35% were irregularly screened.</p> <p>Of the 201 women who ever participated in the NCSP, 85 (42%) had at least 1 normal cervical smear within the 5 years before the diagnosis of cervical cancer and therefore within the screening interval.</p> <p>When the total 401 women with cervical cancer were considered, 33% were diagnosed outside the target age range of the NCSP, and 17% never responded to the invitation of the NCSP. These women were never screened. Another 17% were screened, but the last smear before the diagnosis of cervical cancer exceeded the screening interval of 5 years.</p>	<p>historisk prospektiv.</p> <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - «Ja» i sjekklisten er styrker til studien - Relativt stor studiepopulasjon - Granskning av celleprøver på nytt <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I denne studien er ikke kvinnene delt opp i alderskategorier. Når det er så mange som 401 kvinner med i studien hadde det vært en fordel og delt opp i ulike alderskategorier. - It was not possible to trace where appropriate follow-up, evaluation (eg, colposcopy) or treatment (eg, loop electro-surgical excision procedure, cone biopsy, or cryotherapy) went wrong.
<p>Land: Nederland</p>			
<p>År data innsamling</p>			
<p>1991-2008</p>	<p>Statistical methods: The Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 16.0; SPSS, Chicago, IL) was used to perform the analyses. Patient characteristics and tumor characteristics were compared using non-parametrical tests (x² and Mann-Whitney). We considered $P < or = .05$ as statistically significant. The study was exempt from institutional review board approval because data were gathered retrospectively and subsequently made anonymous.</p>		

Referanse: Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. Int J Cancer. 2006;119(10):2372-5.			Design: Case series	
			GRADE	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Although mass screening for cervical cancer has been operational for more than 2 decades in the Netherlands, 700 women are still diagnosed with this cancer each year (9 per 100,000). The cases were investigated, in order to evaluate opportunities to further increase the effectiveness of the program.	<p>Place: Nederland</p> <p>Study pop: 1458 invited for mass screening.</p> <p>Never invited for mass screening (too young): 256 (12%)</p> <p>Never invited for mass screening (too old): 360 (17%)</p> <p>Total: 2074</p> <p>Screening age: 30-60</p> <p>Age-groups: not defined</p> <p>Screening interval: 3yrs/5 years</p> <p>1994-1995: 3.yearly screening interval (35-53)</p> <p>1996-: 5.yearly screening interval (30-60)</p> <p>Data sources: The Dutch Network and National Database for Pathology (PALGA).</p> <p>Definition screening history:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosed at first screening invitation (age 30 or 35) 	<p>Although mass screening for cervical cancer has been operational for more than 2 decades in the Netherlands, 700 women are still diagnosed with this cancer each year</p> <p>Twelve percent of all women with invasive cervical cancer were never invited for mass screening because they were below the starting age of the program at the time of the cancer diagnosis. Seventeen percent of the women were not invited because they were over 53 years of age when the program was introduced.</p> <p>Invited group:</p> <p>Most women (55%) had no smear previous to the episode in which the cancer was diagnosed. In 7% of the women, the screening interval was longer than 6 years. Four per- cent of the women were over 60 years of age, which means that their last “mass screening” smear was taken at least 6 years ago. 19% of the women had a smear taken in the last 6 years</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalt materiale (N=2074) 2. Var utvalget selektert? Nei, ikke selektert utvalg 3. Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja, klart definert. 4. Er svarprosenten høy nok? Ikke relevant 5. Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei, ulike stadier av sykdom, noe som var bra for studien. 6. Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Nei, kvinnene ble ikke sendt påminnelsesbrev 7. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ikke definert 8. Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ikke relevant 9. Var registreringen av data prospektiv? Ja, historisk prospektiv <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tar hensyn til om kvinnene er invitert eller ikke - Stor gruppe med krefttilfeller <p>Svakheter:</p>	
Konklusjon	We conclude that increasing screening participation has much more potential for further reducing cervical cancer incidence than reducing the screening interval, increasing the age range or having a screening test with higher sensitivity.			
Land	Nederland			
År data innsamling				

<p>1994-1997</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No preceding smears - Age < 60 years, screening interval < 6 years - Age < 60 years, screening interval > 6 years - Age over 60 years <p>Histology diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negative - ASCUS and light dysplasia - Moderate or severe dysplasia 	<p>preceding the cancer diagnosis.</p> <p>Among all women diagnosed with cervical cancer between 1994 and 1997, 30% were never invited for mass screening because of their age, 57% did not have a smear in the preceding 6 years, 5% had an abnormal test result in an earlier episode and 2% had a delay in the diagnosis of cancer. Seven percent of the women with cervical cancer did not fall into any of these categories: they had a negative smear within 6 years previously, a “clean” history and no delay in diagnosis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ikke definerte aldersgrupper - Har ikke beskrevet FIGO-stadium for krefttilfellene
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Referanse: Priest P, Sadler L, Peters J, Crengle S, Bethwaite P, Medley G, et al. Pathways to diagnosis of cervical cancer: screening history, delay in follow up, and smear reading. Bjog. 2007;114(4):398-407.			Design: Deskriptiv studie
			Grade Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
The aim of this study was to determine the most important ways to reduce incidence of and mortality from cervical cancer by a nationally coordinated screening program.	<p>Place: New Zealand</p> <p>Study population: 371/445 gave access to data. 359/371 gave access to interview. 77/371 was Maori</p> <p>Age: 20-79 years</p> <p>Age cat: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79</p> <p>Screening interval: recommends routine three yearly screening of all women aged 20-70 years.</p> <p>The NCSP is nationally organized and coordinated, but there is no national register of eligible women to ensure that all are invited and recalled at appropriate intervals for cervical smears.</p> <p>Inclusion: N=445</p> <ul style="list-style-type: none"> - Women < 80 years - Diagnosis invasive CC (microinvasive cancer included) confirmed histologically - Diagnosed between 1st of January I 2000 and 30th September 2002. - Lived in New Zealand at least 4 of 7 years before diagnosis <p>Exclusion: N=117</p> <ul style="list-style-type: none"> - Smears in the 6 months immediately prior to diagnosis were excluded from calculations of the frequency of screening, as it was assumed that most were part of the diagnostic process— either the positive test that led to detection of early cancer or tests as part of the investigation of symptoms. - > 80 years at diagnosis - Screening history not available - Diagnosis not confirmed <p>Data sources:</p> <p>Data were collected relating to participants' screening history and pathway to diagnosis for the 7 years prior to diagnosis. These were</p>	<p>Lower screening coverage than the goal for the program. Goal is 85%, but the screening coverage among the women is about 73% in the study time period.</p> <p>The women:</p> <p>Participating women were more likely to have stage 1 disease and to have had smears in the 6-84 months prior to diagnosis than nonparticipants</p> <p>Average age at diagnosis was 47 years.</p> <p>Maori women made up a higher proportion of the sample (21%) than New Zealand women aged 20-79 years (12%).</p> <p>Pap smear history:</p> <p>Half of the 371 participants (83% of 445 eligible women) had not had a screening smear in the 3 years prior to diagnosis, and 80% were defined as inadequately screened.</p> <p>Seventy-nine percent of women aged 20-69 years had at least one 3-year period with no smear in the 6-84 months prior to diagnosis. By this definition, approximately three-quarters or more of all subgroups of women, other than women with adenocarcinoma were poorly screened.</p> <p>Approximately three-quarters or more of all subgroups of women, other than women with adenocarcinoma were poorly screened.</p> <p>Maori were more likely to be unscreened in the 6-84</p>	<p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tar hensyn til kvinnenes sosioøkonomiske status og bakgrunn (Maori eller ikke og økonomisk kapasitet) - Granskning av celleprøver på nytt - Relativt stor studiepopulasjon <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ikke gjort rede for årsaker til sporadisk, manglende screening, eller forsinkelse i screeningprogrammet - Ikke skilt mellom screening-detekterte og symptomatiske tilfeller
Konklusjon			
The most important factor in women's pathways to a diagnosis of cervical cancer was inadequate screening. While delays in diagnosis could be reduced and laboratory performance improved, priority must be given to improving uptake and frequency of screening.			
Land			

New Zealand	gathered from the NCSP Register, structured interviews with women or next of kin, primary care and hospital gynecological records, and a reread of cervical cytology specimens taken in the 6 weeks to 4 years prior to diagnosis.	months prior to diagnosis and in the 6–42 months prior to diagnosis.	
År data innsamling			
2000-2002	<p>Classifying:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ethnicity: maori, non-maori (age dependent) - Socio-economic status - FIGO-stadium <p>Index smear: last smear 6 weeks – 4 years prior to diagnosis Smears were categorized into four groups (negative and low grade smears was reviewed and compared o reference smears and negative controls):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unsatisfactory - Negative - Low-grade - High graded <p>Inadequate screening: 20–69 years (those eligible for the NCSP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - No screening smears in the 6–84 months prior to diagnosis - No screening smears in the 3-year period from 6–42 months prior to diagnosis - Unscreened or screened less than three yearly in the 6–84 months prior to diagnosis. <p>Statistical methods: Data were analyzed using SAS versions 6.12 and 8.2 95% CI calculated using the Wilson method. Chi-square, with statistical significance defined as $P < 0.05$.</p>	<p>Delay to diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maori women were more likely to experience delays than non-Maori. - However, a maximum of 17% of women overall or within any defined subgroup by ethnicity, stage, or histological type experienced delays in follow up of abnormal smears or bleeding. <p>Smear reread: Forty-eight percent of women had at least one negative, low-grade or unsatisfactory smear reread (250 of the 257 eligible smears were reread). Twenty-four percent of women, who had a negative smear in the 6 weeks to 4 years prior to diagnosis, or 11% of all women, had a negative smear upgraded to high grade.</p> <p>Twenty-seven women (7%) had an adequate screening history, no delays to diagnosis as defined above, no previous treatment, and no smears upgraded to high grade on reread Older women, Maori, and economically and educationally disadvantaged women were more likely to be inadequately screened than other women.</p>	

Referanse: Duggan MA, Nation J. An audit of the cervical cancer screening histories of 246 women with carcinoma. Journal of lower genital tract disease. 2012;16(3):263-70.			Study design: Case series
			GRADE Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Characterize factors in the opportunistic cervical cancer screening pathway contributing to screening failures. This audit of the screening histories of women with cervical carcinoma and residing in the CHR between 1996 and 2001 was conducted to identify breakdown points in the entire screening pathway and to establish indicators against which future changes to cervical cancer screening could be benchmarked.	Place: Calgary Study pop: Cases (N=246) Age: 20 - 95 Screening interval: The screening interval is variable and may be once a year or once every 2, 3, or 5 years. Screening program delivery is opportunistic in this audit (Cervical cancer screening before and in the early years of the CHR (Calgary health region) was opportunistic and, in 2003, became organized) Data sources: Calgary Laboratory Services	Most (184, 74.8%) had squamous cell-type carcinomas and 62 (25.2%) had adenocarcinomas. The mean age at diagnosis was 46.2 years, with a median of 42.8 years and a range of 21.8 to 94.2 years. Differences between adenocarcinomas and squamous cell-types carcinomas were not significant based on age distribution. Most (63.4%) carcinomas were stage I according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics. Stage I carcinoma was most frequent in women aged 20 to 29 years and was more frequent than stage II and higher stages every decade until age 60 to 69 years when stage II and higher stages was more frequent Pap test sampling: The most frequent result was NILM (259, 47.7%), and the most frequent abnormal result was HSIL (91, 16.7%). Other results included ASCUS (80, 14.7%), malignant (39, 7.2%), AGC (30, 5.5%), LSIL (28, 5.1%), unsatisfactory (11, 2.0%), and AIS (3, 0.6%). Pap test reporting: Only 166 (30.3%) of the 548 Pap test slides (1 slide per test) belonging to 123 (60%) women were available for the reread. They were originally reported as 38 (22.9%) unsatisfactory or NILM and 128 (77.1%) abnormal. The reread had more abnormal and less un- satisfactory/NILM	Sjekkliste: 1. Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja, alle med livmorhalskreft var inkludert 2. Var det sikret at utvalget ikke var selektert? – Ja. 3. Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? – ja, alle med livmorhalskreft var inkludert 4. Er svarprosenten høy nok? Ikke relevant 5. Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei, ulike stadium . FIGO- stadium I-IV 6. Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja 7. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Usikker 8. Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ikke relevant 9. Var registreringen av data prospektiv? Ja.
Konklusjon			
Factors other than recruitment to cytological screening need targeted improvement if the region's cervical cancer prevention program is to be more effective.	Histology: SCCs (74,9 %), adenocarcinomas (19,8%), adenosquamous (2,2%), or "other epithelial tumor" (3,2%) Definition scr. History: constructed in retrospect, data sources: 1) 41 (16.7%) were not screened, that is, no Pap test screening 2) 29 (11.8%) were underscreened, that is, no Pap test within 12 months of diagnosis		
Land: Canada			
År data innsamling			

<p>1996-2001</p>	<p>3) 28 (13.7%) were undersampled, that is, the Pap test result was negative 4) 34 (13.8%) had no referral for a colposcopy/ gynecology examination, and/or it was delayed for more than 3 months 5) 18 (13.2%) had delayed referral for examination of an atypical glandular cell-high-grade squamous intraepithelial lesion and higher Pap test for more than 3 months 6) 73 (55.3%) were under-diagnosed, that is, the diagnosis in colposcopy examination was less than malignant.</p> <p>Statistical methods: Differences in frequency distributions were tested for statistical significance using W2 or Fisher exact tests with significance set at $p < .05$.</p>	<p>results, 160 (96.4%) and 6 (3.6%), respectively.</p> <p>Based on the original and reread reporting, under sampled was 3 (2.4%) and 2 (1.6%), respectively, at the abnormal screening history threshold and was 42 (34.15%) and 24 (19.5%), respectively, at the HSIL+ threshold. Of the 3 under-sampled tumors at the abnormal level, 2 were reread as AGC resulting in an under- reporting frequency of 66.7%. Of the 42 undersampled tumors at the HSIL+ threshold, 39 were reread as malignant, HSIL, or AIS, and underreporting accounted for 92.9% of that undersampling.</p> <p>Pap test reporting time: Of the 65 test results reported in 2000 to 2001, 59 (90.8%) were abnormal. The mean reporting interval was 8.2 days Colposcopy and gynecologic Oncology Examinations: Among the cohort of 246 women, 226 (91.9%) had a colposcopy and/or oncology examination and 20 (8.1%) who had no record of an examination, by definition, did not access these health services. Colposcopy Diagnosis: Indication for colposcopy was recorded in 137 of 176 examinations (77.8%), and the most frequent was an HSIL Pap test (65, 36.9%) At the malignant threshold, the cervical carcinoma was diagnosed by colposcopy in 59 women (44.7%) and under-diagnosed in 73 women (55.3%). Most of the under-diagnosed were CIN 2 or CIN 3 (69, 94.5%). At the HSIL threshold, 128 (97%) were diagnosed and only 4 (3%) were under-diagnosed.</p>	<p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - «Ja» i sjekklisten er styrker til studien - Relativt stor studiepopulasjon - Granskning av celleprøver på nytt <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Underreporting in the cohort could not be fully assessed because most negative and unsatisfactory Pap test slides as per regulatory protocol had been discarded. - Only 166 (30.3%) of the 548 Pap test slides (1 slide per test) belonging to 123 (60%) women were available for reread - Veldig snevert å være underscreenet hvis de ikke har en cytologitest innenfor 12 måneder før cancer-diagnose. Særlig med tanke på at det er opportunistisk screening og ingen definert screeningintervall.
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

