

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

En vurdering av konsekvensene av:

- 1) å senke øvre aldersgrense
- 2) å endre screeningintervall for kvinner eldre enn 50 år

Tor Molden og Bente Kristin Johansen, Tor Haldorsen, Gry Baadstrand
Skare, Rita Steen.

Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, Oslo

Sammendrag

Sosial- og helsedirektoratet har fremmet et ønske om å få vurdert hvorvidt det er grunnlag for å avslutte screening tidligere enn man gjør i dag og om screeningintervallet kan økes med tanke på en bedre utnyttelse av de ressursene som brukes i forebyggende arbeid mot livmorhalskreft. Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har i sitt mandat å vurdere endringer og nye rutiner i programmet. På bakgrunn av henvendelsen fra Sosial- og helsedirektoratet, har Rådgivningsgruppen anmodet Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft om å komme med en utredning som kan belyse konsekvensene av å senke øvre aldersgrense for screening fra 69 år til 65 eller 60 år samt å øke screeningintervallet fra 3 til 5 år for kvinner eldre enn 50 år. Basert på internasjonal litteratur som omhandler screening som forebyggende tiltak mot livmorhalskreft, har Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft satt som forutsetning at kvinnene skal ha to eller flere normale celleprøver, men ingen unormale prøver, i løpet av den siste 10-års periode.

Rapporten baserer seg på tall fra våre registre og har til hensikt å klarlegge hvilke konsekvenser en slik endring vil få med tanke på relativ risiko for påvisning av alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft. Vi ønsker å vurdere samlet relativ risiko i forhold til omfanget av reduksjon av prøvevolumet gitt de skisserte endringene. Rapporten gir ingen økonomiske beregninger av konsekvensen av å endre screeningintervall og screeningalder.

Det er opplagt at man vil redusere ressursbruken i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ved å sette øvre aldersgrense for screening ned fra 69 år til 65 eller 60 år, eller ved å øke screeningintervallet fra 3 til 5 år for kvinner eldre enn 50 år. En ulempe ved å avslutte screeningen tidligere enn det som gjøres i dag, vil imidlertid være at det oppdages og behandles færre alvorlige celleforandringer og at flere kvinner kan utvikle livmorhalskreft.

I rapporten deles den undersøkte populasjonen i tre grupper: Gruppe A: ingen celleprøver i perioden, Gruppe B: en, to eller flere celleprøver i perioden hvorav minst *en* er unormal og Gruppe C: to eller flere normale celleprøver i perioden og ingen unormale celleprøver.

Våre resultater viser at 40 % av alvorlige celleforandringer i aldersgruppen 60-69 år og 36 % i aldersgruppen 65-69 år finnes hos kvinner med to eller flere normale celleprøver og ingen unormale celleprøver forutgåen-

de 10 år (gruppe C). Beregningene antyder dessuten at kvinner i gruppe C som har flere enn to normale prøver over ti år, har relativt lavere risiko for livmorhalskreft enn kvinner med mindre enn to normale prøver

Når det gjelder livmorhalskreft, viser våre beregninger at 19 % av krefttilfellene i aldersgruppen 60-69 år og 23 % i aldersgruppen 65-69 år finnes i gruppe C. Våre beregninger indikerer at omtrent fem til åtte flere krefttilfeller ville ha oppstått årlig i aldersgruppen 60-69 år dersom man senker øvre aldersgrense til 60 år.

Vi vet videre at 83-84% av kvinnene (alle aldersgrupper) som diagnostiseres med livmorhalskreft i avansert stadium (II+), ikke har tatt celleprøve overhodet i tidsrommet fra 3 år til 6 måneder før diagnose.

Ved å senke øvre aldersgrense for screening fra 69 år til 65 og 60 år, vil reduksjonen av det totale prøvevolumet for alle aldersgrupper forventes å bli henholdsvis to og seks prosent. Ved å øke anbefalt prøvetakningsintervall fra 3 til 5 år for kvinner i alderen 50-69 år, har vi beregnet en reduksjon av det totale prøvevolumet på omtrent 10 %, forutsatt at kvinnene faktisk følger endret anbefaling. Dersom kvinnene i alderen 50-69 år (gruppe C) hadde fulgt anbefalt 3-års intervall, viser våre beregninger at det ville vært tatt ca 20 % færre celleprøver enn det som er registrert for aldersgruppen. Dette gir signal om en potensiell innsparingseffekt ved å oppfordre kvinnene i den aktuelle aldersgruppen til å følge de gjeldende retningslinjene.

Konklusjon

Endringer i screeningalgoritmen bør prinsipielt ikke gjøres uten at man først vurderer risiko opp mot innsparingsgevinst. Vi finner at det beregnede økte antall tilfeller av livmorhalskreft og alvorlige celleforandringer som følge av å senke øvre aldersgrense og øke prøvetakningsintervallet, ikke står i forhold til en relativ marginal innsparingseffekt. I tillegg kommer at enhver endring av screeningalgoritmen utløser omstillings- og informasjonsbehov med fare for å miste risikogrupper. Vi vil derfor ikke anbefale beskrevne endringer i screeningalder og screeningintervall. Vi mener videre at det ikke vil være formålstjenelig å gjøre en tilsvarende vurdering av retningslinjene for programmet før om ti år for derved å kunne følge endringer i de utvalgte aldersgruppene over lengre tid (kohorteffekt).

Summary in English

Background

The rationale for cervical cancer screening is to reduce the incidence and mortality of the disease. Before implementing changes in screening logistic, there should be an estimation of risk versus cutting costs. The Norwegian Directorate of Health requested NCCSP to investigate if there were justification for changing the upper age limit from 69 years to either 65 or 60 years, and for extending the screening interval from 3 years today to 5 years for women older than 50 years.

Methods

The investigated population included 454 365 women who was 50-69 years old by January 1. 2002. They were divided into 3 cohorts based on 10 years screening history (1992-2001):

- 1) Group A: None Pap smears during the period,
- 2) Group B: One, two or more PAP smears during the period, of which at least one was diagnosed as abnormal (ASC-US+),
- 3) Group C: Two or more PAP smears diagnosed as normal during the period and none abnormal.

The women were followed prospectively for 5 years from 2002-2006. The endpoints measured for the risk analysis was CIN 2/3 and cervical cancer.

Results

Our results show that 40% of all CIN2/3 discovered in the age group 60-69 years and 36% of all CIN2/3 in the age group 65-69 years were diagnosed in group C, which are women with two or more normal Pap smears, and none abnormal.

For cervical cancer, we found that 19% of cancer cases for women aged 60-69 years, are diagnosed in group C and the figure is 23% for women aged 65-69 years.

The estimations also implies that women in group C who has had more than two normal Pap smears the last 10 years, have a relatively lower risk of cervical cancer than women with less than two normal smears.

By decreasing the upper age limit from 69 to 65 and 60 years, the reduction of the total number of Pap smears for all age groups is estimated to be 2 and 6 % respectively. By increasing the interval between Pap smears from three to five years for women aged 50-69 years, it is estimated to give a 10% reduction in the

total number of Pap smears, however, assuming that these women actually follows the amended recommendations. If these women had followed the recommended 3-years-interval strictly, the amount of Pap smears taken would have been 20% less than the actual registered number of smears for this age group.

Conclusions

The investigation showed that the estimated increasing number of cervical cancer and the serious risk of CIN 2/3 as a consequence of decreasing the upper age limit from 69 to 65 and 60 years and extending the screening interval from 3 to 5 years for women older than 50 years are not in proportion to the marginal savings. We therefore do not recommend the described changes to be implemented in the Norwegian Cervical Cancer Screening Program.

Innhold

Sammendrag	2
Summary in English	3
Ordbok	5
Innledning	6
Bakgrunn	6
Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft	6
Livmorhalskreft	8
Screening	9
Anbefalinger gitt av IARC	10
Materiale og metode	11
Arbeidsgruppe	11
Formål	11
Praktisk gjennomføring og organisering	11
Utvalg, kohortetablering	11
Oppfølging	11
Analyse	11
Resultater	13
Konsekvens av å endre screeningintervall og senke øvre aldersgrense	13
Innsparing i prøveantall	15
Diskusjon	17
Økt risiko og marginal gevinst	17
Fare for redusert dekningsgrad	18
Oppsummering	19
Refereranseliste	20

Ordbok

ACIS – adenocarcinoma in situ

Alvorlig celleforandring - forstadium til livmorhalskreft. Ekvivalent med CIN 2/3 og ACIS (se under).

Cervix – livmorhals

Cervixcytologi – celleprøve fra livmorhalsen.

Cervixhistologi – vevsprøve fra livmorhalsen.

Cervixscreening – helseforebyggende tiltak for å identifisere kreftrelatert sykdom i livmorhalsen hos symptomfrie individer.

CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasi. Forstadium til livmorhalskreft som utgår fra plateepitel. Graderes etter alvorlighetsgrad, CIN 1-3, diagnostiseres ved mikroskopisk undersøkelse av vevsprøve fra livmorhalsen.

IARC – International Agency for Research on Cancer.

Insidens – forekomst / antall nye tilfeller.

Insidensrate - antall nye tilfeller som oppstår i en populasjon dividert med befolkningmengden som har risiko for å rammes av sykdommen i samme periode. Uttrykkes som antall tilfeller per 100 000 personår.

Kohort – en gruppe mennesker som observeres over tid, for eksempel personer født 1940-45.

Mortalitet – dødelighet.

Mortalitetsrate – antall som dør dividert på observasjonstid. Uttrykkes som antall døde per 100 000 personår.

Progresjonsrate – i denne sammenheng brukt som estimert prosentandel av alvorlige celleforandringer som utvikler seg videre til livmorhalskreft.

RR - relativ risiko / rate ratio.

SSB – Statistisk Sentralbyrå.

Innledning

Bakgrunn

Det foreligger i dag ulike screeningsprogram mot livmorhalskreft i land det er naturlig å sammenlikne seg med. I 2005 kom "International Agency for Research on Cancer" (IARC) med generelle anbefalinger om screeningintervall og alder for screening basert på studier fra flere land (1). Det er hovedsakelig disse retningslinjene som praktiseres i Norge (2), men det er selvsagt et kontinuerlig behov for å evaluere egen praksis. Sosial- og helsedirektoratet har ønsket å se om det er grunnlag for å avslutte screening av kvinner ved fylte 60 eller 65 år og om screeningintervallet kan økes fra 3 til 5 år for kvinner eldre enn 50 år frem til de går ut av screeningsprogrammet. Basert på internasjonal litteratur om cervixscreening har Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft satt som forutsetning at kvinnene skal ha to eller flere normale celleprøver, men ingen unormale prøver, i løpet av den siste 10-års periode før eventuell endring. (3-9).

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er et helseforebyggende tiltak som skal forhindre utvikling av kreft i livmorhalsen ved at forstadier til kreft oppdages og behandles. Det er internasjonal enighet om at screening har redusert forekomsten og dødeligheten av livmorhalskreft (10). Graden av suksess avhenger av deltakelse og kvalitet på det arbeidet som gjøres innenfor programmet. Stortinget besluttet i 1991 at det skulle etableres en nasjonal undersøkelse om forebyggende tiltak mot livmorhalskreft og at Kreftregisteret skulle være ansvarlig for oppbygging, gjennomføring og evaluering av programmet. Før dette ble bestemt, hadde det i Norge foregått en betydelig uorganisert screening med høyt forbruk av celleprøver forbundet med store kostnader, men uten optimal effekt på forekomst av antall krefttilfeller. I 1995 ble Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft gjort landsdekkende. Gjennomføringen av programmet baserer seg på data fra ulike registre (tabell 1).

Tabell 1. Registre som brukes av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Navn på register	Lokalisert	Etablert
Det sentrale personregister	Skatteetaten	1905
Kreftregisterets hoveddatabase	Kreftregisteret	1951
Dødsårsaksregisteret	Statistisk sentralbyrå	1951
Cytologiregisteret	Kreftregisteret	1991
CIN-registeret	Kreftregisteret	1997
Histologiregisteret	Kreftregisteret	2002
HPV- registeret	Kreftregisteret	2005

Kreftregisteret sammenholder opplysninger fra de ulike registrene og sender ut invitasjonsbrev og påminnelse til kvinner i aldersgruppen 25-69 år som ikke har tatt en celleprøve på 3 år og som ikke har reservert seg mot å delta i programmet. Brevet inneholder informasjon om livmorhalskreft, forstadier til livmorhalskreft og muligheten for å forebygge sykdommen sammen med en oppfordring til å kontakte fastlege eller gynekolog for å ta celleprøve. Innenfor masseundersøkelsesprogrammet er det etablert rutiner for informasjon, purring, oppfølging, kvalitetssikring og evaluering av prøvetakning, prøveresultater samt utredning og behandling av forstadier til livmorhalskreft. I tabell 2 er det for årene 1995-2006 angitt årlig antall kvinner som tok celleprøve, årlig antall celleprøver som ble tatt på landsbasis og totalt antall kvinner i live ved utgangen av hvert år.

Tabell 2a. Antall kvinner som tok celleprøve i enkeltårene 1995-2006

Alder	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
0-19	19632	18566	16694	15883	14149	13769	12157	11081	9879	8971	7354	6040
20-24	55636	53629	49143	46699	43393	40150	37355	35697	33961	32522	28520	24930
25-29	66732	67357	65102	65430	64120	59786	56859	56503	52980	50911	45604	42627
30-34	59100	61738	60349	61988	63302	60741	60495	62232	60471	59640	53121	50432
35-39	52387	54383	51864	54050	54883	52223	52756	55570	55098	56139	51624	51703
40-44	48464	50922	49803	51592	52419	48885	48895	50881	49590	49801	46914	48189
45-49	50274	51717	48392	49697	50460	47608	47425	49836	48695	47989	44863	44968
50-54	37210	42850	43603	47969	49214	45962	45087	45907	44300	42855	40225	41205
55-59	25297	28223	27282	29731	32522	31380	33893	39520	40196	38445	36673	37128
60-64	20373	21832	20064	21854	24241	22409	22331	26826	25949	26116	25854	29863
65-69	17849	19880	17251	18573	20068	17429	16299	20374	19050	18318	17909	19971
70-74	10166	10418	9661	9303	9280	8849	8796	8934	8791	8431	7528	7713
75+	8037	8515	8436	8714	8800	8339	8293	7963	7867	7792	7051	7211
Total	471157	490100	467644	481483	486851	457530	450641	471324	456827	447930	413240	411980

Kilde: Kreftregisteret

Tabell 2b. Antall celleprøver tatt av kvinner i enkeltårene 1995-2006

Alder	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
0-19	21186	20158	18068	17190	15312	14898	13085	11922	10667	9697	7921	6493
20-24	62594	60454	55162	52311	48696	45057	41599	39984	37795	36204	31445	27567
25-29	75761	76569	73566	74084	72463	66922	63636	63167	59348	56818	50096	47075
30-34	66305	69204	67427	69266	70746	67307	66888	68743	66989	65847	58117	55052
35-39	57881	59724	57006	59403	60175	56963	57364	60380	60127	60893	55704	55777
40-44	52706	55570	54100	55976	56859	52714	52500	54721	53510	53488	50015	52393
45-49	54493	56035	52397	53817	54517	51128	50807	53368	52177	51285	47607	47587
50-54	40172	46438	46934	51726	53101	49188	47979	48794	47180	45465	42310	43267
55-59	27098	30154	29250	31903	34967	33424	36050	41859	42467	40519	38273	38698
60-64	21653	23216	21415	23278	25879	23798	23567	28261	27344	27467	26927	31068
65-69	18929	20996	18301	19682	21286	18471	17267	21384	20052	19211	18625	20746
70-74	10911	11192	10382	9956	9915	9412	9335	9539	9327	8898	7858	8090
75+	8676	9248	9167	9366	9509	8956	8862	8449	8366	8269	7391	7702
Total	518365	538958	513175	527958	533425	498238	488939	510571	495349	484061	442289	440515

Kilde: Kreftregisteret

Tabell 2c. Antall kvinner i live per 31. desember i enkeltårene 1995-2006.

Alder	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
0-19	546107	549734	554533	558995	564895	568853	571567	575758	579814	583763	587768	592107
20-24	155573	150067	144211	140651	137305	135104	134484	135431	134971	134851	135420	136433
25-29	168187	168529	168463	166663	164287	160921	155761	150917	147299	144248	143021	143448
30-34	160671	163376	166193	168910	171622	172159	172767	173231	171193	168752	166205	162101
35-39	156065	155616	156223	157527	159963	162568	165422	168694	171631	173971	175082	176455
40-44	150343	153296	154520	155444	156531	156709	156556	157407	158760	161022	163999	167158
45-49	152305	148298	146901	147316	148446	149989	153018	154400	155426	156442	156895	156908
50-54	124981	136599	144288	149048	150660	150774	146894	145637	146108	147101	148775	152057
55-59	98326	100037	103688	108363	115236	122757	134112	141651	146379	147886	148111	144519
60-64	90431	89149	88846	90704	93215	95720	97260	100772	105180	111926	119271	130357
65-69	96001	93988	92840	90365	88463	86557	85350	85005	86696	89010	91638	93263
70-74	101991	99354	96068	93273	90614	89154	87367	86347	84035	82496	80858	79949
75+	208077	212527	215719	218511	220120	220870	221574	220895	220916	220825	221195	220591
Total	2209058	2220570	2232493	2245770	2261357	2272135	2282132	2296145	2308408	2322293	2338238	2355346

Kilde: SSB

Livmorhalskreft

På verdensbasis er livmorhalskreft den nest hyppigste kreftformen blant kvinner (10). I Norge ble det i 2005 registrert 292 nye tilfeller av livmorhalskreft, en nedgang fra 1996 da det ble registrert 333 nye tilfeller (11). Samtidig dør i underkant av 100 kvinner årlig som følge av sykdommen. Insidens og mortalitet av livmorhalskreft i Norge fordelt på forskjellige aldersgrupper er gitt i tabell 3 og i figur 1. I tabell 4 og i figur 2 er det angitt antall nye tilfeller og insidensrate av alvorlige celleforandringer i femårsperioden 2002-2006. I denne rapporten er alvorlige celleforandringer definert som forstadium til livmorhalskreft og er ekvivalent med CIN 2/3 og ACIS, men utvikles ikke nødvendigvis til kreft.

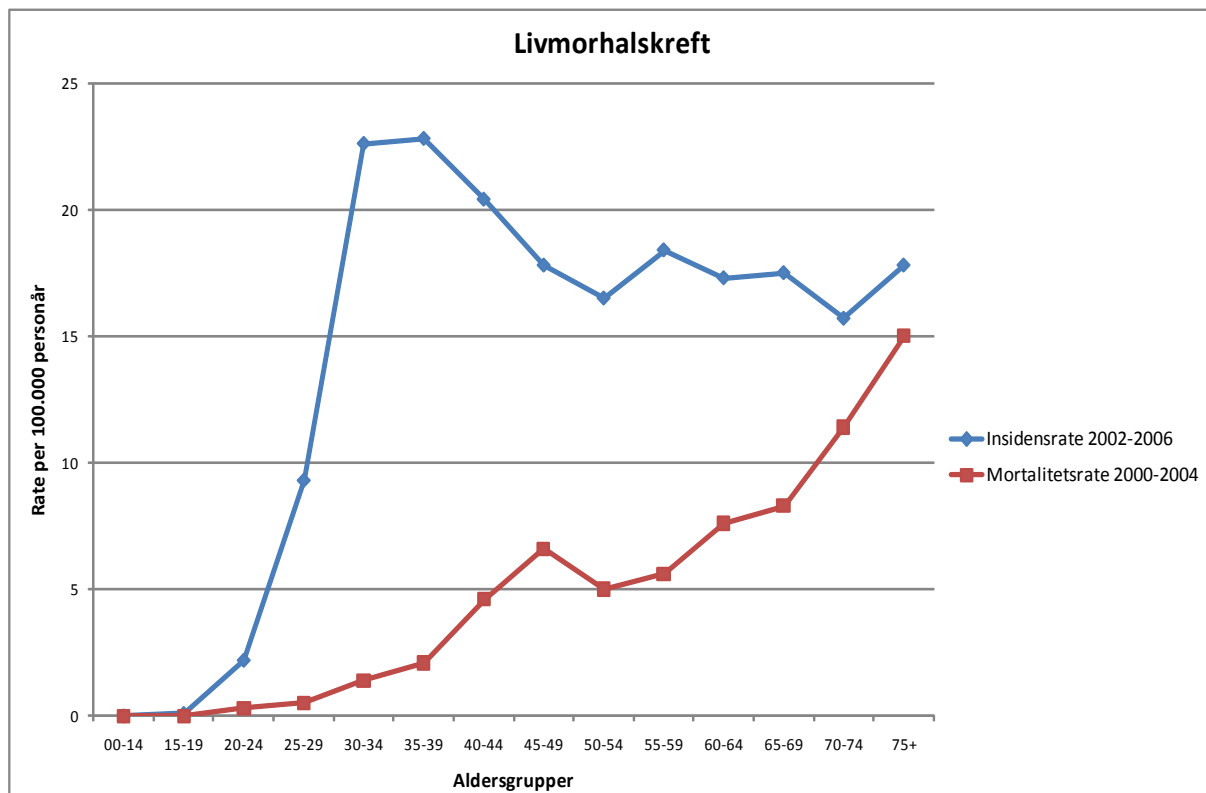
En nedgang i forekomst og dødelighet av livmorhalskreft på 40-80 % er rapportert fra flere land etter innføring av organiserte screeningsprogram. I Norge har man observert en nedgang på omtrent 50 % fra perioden 1971-75, da forekomsten hadde sitt høydepunkt, til perioden 2001-05 (11).

Tabell 3. Antall tilfeller av livmorhalskreft og antall døde av livmorhalskreft i løpet av angitt 5-års periode fordelt på aldersgrupper.

	Aldersgrupper														Totalt
	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+	
Nye tilfeller 2002-2006	0	1	15	68	190	197	165	139	122	134	98	78	65	197	1469
Snitt per år	0	0	3	14	38	39	33	28	24	27	20	16	13	39	294
Antall døde 2000-2004	0	0	2	4	12	18	36	51	37	39	39	36	49	166	489
Snitt per år	0	0	0	1	2	4	7	10	7	8	8	7	10	33	98

Kilde: Kreftregisteret / SSB

Figur 1. Insidens- og mortalitetsrate av livmorhalskreft i ulike aldersgrupper i løpet av angitt 5-års periode.



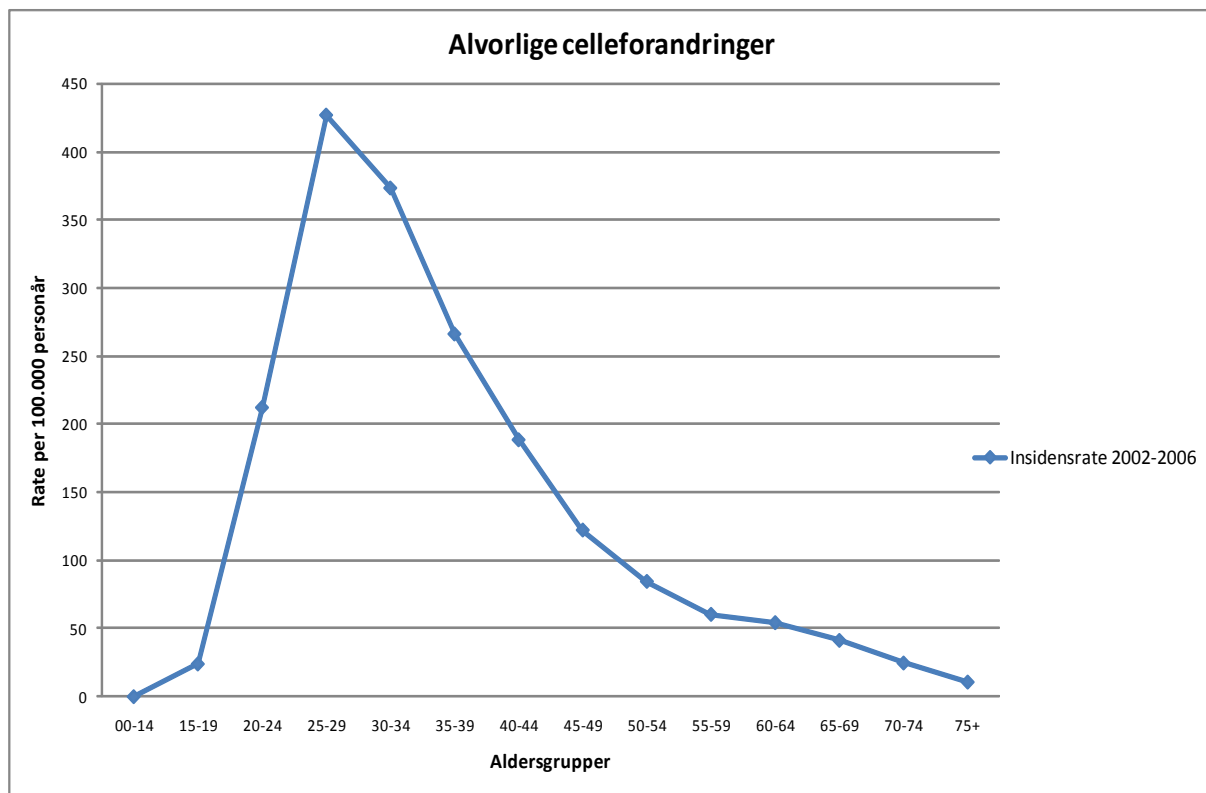
Kilde: Kreftregisteret

Tabell 4. Totalt antall tilfeller av alvorlige celleforandringer (CIN2/3 og ACIS) i løpet av perioden 2002-2006 fordelt på aldersgrupper.

	Aldersgrupper														Totalt
	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+	
Nye tilfeller 2002-2006	1	169	1437	3111	3141	2305	1524	954	626	440	308	184	102	118	14420
Snitt per år	0	34	287	622	628	461	305	191	125	88	62	37	20	24	2884

Kilde: Kreftregisteret

Figur 2. Insidensrate for alvorlige celleforandringer (CIN 2/3 og ACIS) i ulike aldersgrupper i løpet av 5-årsperioden 2002-2006.



Kilde: Kreftregisteret

Screening

Formålet med cervixscreening er å redusere forekomst og dødelighet av livmorhalskreft. Viktige forutsetninger for å oppnå dette, er høy deltakelse blant kvinnene i programmet og høy kvalitet på arbeidet som gjøres. Effekten av et screeningsprogram avhenger også av forekomst av sykdommen, sensitiviteten av testen(e) som brukes og effekten av behandlingen. Store avvik fra retningslinjene kan redusere effektiviteten til programmet. For hyppig prøvetakning fører til u hensiktsmessig bruk av ressurser, mens manglende deltagelse i programmet fører til at sykdom ikke oppdages i et stadium hvor effektiv behandling kan gis. Det er til dels store forskjeller i Europa med tanke på hvilke aldersgrupper og screeningintervall som er anbefalt i retningslinjene for de ulike screeningprogrammene mot livmorhalskreft.

Screeningalder

Anbefalt alder for å begynne screening må sees i sammenheng med utvikling av forstadier til sykdommen, og i relasjon til fordeler og ulemper ved prøvetakning av unge kvinner. I Luxemburg anbefales det å starte allerede ved 15 års alder (12), mens andre land som Nederland og Finland anbefaler start ved 30 års alder (13;14). I Spania anbefaler man å starte så sent som i 35 års alder (15;16). De fleste land starter screening ved fylte 25 år (7;17-20).

Anbefalt alder for å avslutte screeningen varierer også mellom de europeiske landene. Danmark og Sverige tilrår å avslutte screening ved fylte 59 år, Finland ved 60 år, mens land som Norge og Island anbefaler å slutte ved 69 år (21;22;14;20;7). På grunn av det høye antallet livmorhalskreft i eldre aldersgrupper, har det vært foreslått at kvinner som er eldre enn 60 år og som aldri har tatt celleprøve eller som ikke har tatt celleprøve på mange år, bør ha minst to normale celleprøver før de tas ut av screeningsprogrammet (3-9).

Screeningintervall

Anbefalt screeningintervall varierer i de ulike screeningprogrammene. De fleste land har det samme intervall for alle aldersgrupper. I Østerrike, Luxemburg og Tyskland anbefales årlige celleprøver (24;12;25). I Belgia, Norge, Frankrike, Italia og Danmark, er det anbefalt 3-års intervall. (17;2;18;26;21). Finland, Irland og Nederland har 5-års intervaller (14; 27;13).

Noen program har forskjellige screeningintervaller i ulike aldersgrupper. Evaluering av screeningsprogrammet mot livmorhalskreft i Storbritannia ga holdepunkter for at prøvetakningsintervall bør tilpasses aldersgrupper.

I Storbritannia anbefales nå 3-års intervaller for aldersgruppen 25-49 og 5-års intervaller for aldersgruppen 50-64 (28). I Sverige har man siden 1998 hatt 3-årig screeningintervall for kvinner i alderen 23-49 år og 5-årig intervall for kvinner i alderen 50-60 år (22).

Anbefalinger gitt av IARC

Antall celleprøver som tas i løpet av en kvinnes liv, varierer sterkt i Europa som følge av forskjellige retningslinjer for screeningalder og screeningintervall. I Finland, Irland og Nederland er antallet 6-8, i de fleste europeiske land 12-18 og 50 eller flere i Østerrike, Tyskland og Luxemburg (29;30). På grunn av disse ulikhetene, ble det nedsatt en arbeidsgruppe i regi av IARC (International Agency for Research on Cancer) som i 2005 kom med sine generelle anbefalinger for screening mot livmorhalskreft (1). Kort oppsummert er disse:

1. Det er minimale fordeler og betydelige ulemper ved å screene kvinner yngre enn 25 år. Organiserte programmer bør ikke inkludere kvinner yngre enn 25 år i sin målgruppe.
2. Kvinner som alltid har testet negativt i et organisert screeningsprogram bør slutte med screening ved fylte 65 år, da det er få fordeler med å screene kvinner eldre enn 65 år som har hatt minst to negative tester i løpet av de siste ti årene. Forskning er påkrevd for å fastslå om screening kan opphøre tidligere.
3. For kvinner eldre enn 50 år, regnes et 5-års screeningintervall som tilfredsstillende. For kvinner i alderen 25-49, bør et 3-års intervall fremfor et 5-års intervall vurderes i land med tilstrekkelige ressurser. Årlig screening anbefales ikke for noen aldersgrupper.

Materiale og metode

Arbeidsgruppe

Nasjonal rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har på anmodning fra Sosial- og helsedirektoratet bedt Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft utarbeide denne rapporten.

Medarbeidere ved Kreftregisteret, Avdeling for screeningbasert forskning, er:

- Forsker Tor Molden, Dr. philos (ikke lenger ansatt ved Kreftregisteret, ansatt i GSK)
- Overlege og leder av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft Bente K Johansen, Cand. med.
- Rådgiver Gry Baadstrand Skare, B.Sc.
- Avdelingsnestleder Tor Haldorsen, Cand.real.
- Avdelingsleder Rita Steen, Dr.med.

Formål

Vurdere om det er grunnlag for:

- å senke øvre screeningalder til fylte 60 eller 65 år
- å øke screeningintervallet fra 3 til 5 år for kvinner eldre enn 50 år.

Det er satt som forutsetning at kvinnene har to eller flere normale celleprøver i løpet av siste 10-års periode.

Praktisk gjennomføring og organisering

Data fra Cytologi- og Histologiregisteret samt Dødsårsaksregisteret og Kreftregisterets hoveddatabase ligger til grunn for analysene. Fra Cytologiregisteret foreligger et uttrekk av data fra en periode på 15 år (1.1.92 t.o.m. 31.12.06). Fra Histologiregisteret er det benyttet data fra en periode på 5 år (1.1.02 t.o.m. 31.12.06). I tillegg er relevante data fra Hoveddatabase og CIN-registeret inkludert. Prosjektet er meldt Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS (NSD).

Utvalg, kohortetablering

Den undersøkte populasjonen bestod av 454 365 kvinner som 1. januar 2002 var i aldersgruppen 50-69 år. Utvalget ble delt i tre grupper (kohorter) basert på 10 års prøvehistorie i perioden 1992-2001 (tabell 5 og 6).

1. Gruppe A = Ingen celleprøver i perioden
2. Gruppe B = En, to eller flere celleprøver i perioden hvorav minst *en* er unormal.
3. Gruppe C = To eller flere normale celleprøver i perioden. Ingen unormale celleprøver.

I tillegg ble kvinnene med normale celleprøver (gruppe C) delt inn i 4 grupper (tabell 7 og 8), og det ble beregnet relativ risiko for alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft for hver av gruppene. Kvinner med to normale celleprøver i løpet av 10-årsperioden 1992-2001 tilhører gruppe 2, kvinner med tre normale tilhører gruppe 3 og kvinner med fire normale prøver tilhører gruppe fire. Kvinner med 5 eller flere normale celleprøver tilhører gruppe 5+. Uegnede celleprøver ble ikke tatt hensyn til ved definering av gruppene.

To celleprøver i løpet av ti år gir et gjennomsnittlig screeningintervall på 5 år, mens tre til fire celleprøver over 10 år gir et intervall på omtrent $2\frac{1}{2}$ og 3 år.

Oppfølging

Kvinnene ble fulgt prospektivt i en 5-års periode fra 1.1.2002 til og med 31.12.2006. Endepunkt for risikoanalysene er histologisk verifiserte høygradige/alvorlige celleforandringer eller livmorhalskreft i de respektive gruppene. Kvinner som har fått fjernet livmorhalsen før 2002 er ekskludert fra analysen.

Analyse

Vi benyttet oss av deskriptiv statistikk for opptelling og forløpsanalyser for beregning av insidensrater og relativ risiko (rate ratio).

Vi definerte to scenarier for å illustrere forventet nedgang i prøveantallet ved endret prøvetakningsmønster (tabell 9).

Scenario 1 fremkommer av nest siste kolonne i tabell 9 som viser beregnet prøveantall for 1992-2006 dersom alle i aldersgruppen 50-69 år som tok prøve oftere enn hvert tredje år, hadde begrenset seg til prøve hvert tredje år (dagens anbefaling). Scenario 2 er presentert i siste kolonne som anskueliggjør beregnet prøveantall for 1992-2006 hvis alle som tok prøve oftere enn hvert femte år, begrenset seg til prøve hvert femte år. Tabellen omfatter kvinner 50-69 år som per 1.1.2002 har to eller flere normale celleprøver og ingen unormale (gruppe C).

Resultater

Kvinner med kun normale celleprøver (gruppe C) utgjorde i underkant av 65 % (293 287/454 365) av alle kvinnene i aldersgruppen 50-69 år i 2002, og i underkant av 75 % (293 287/398 779) av alle kvinnene med minst én celleprøve.

Konsekvens av å endre screeningintervall og senke øvre aldersgrense

I alt 1552 alvorlige celleforandringer ble registrert i perioden 2002-2006, hvorav i underkant av 60 % oppstod hos kvinner med minst én tidligere celleprøve eller med flere celleprøver hvorav minst en var unormal (gruppe B). Totalt 66 av 181 (36 %) alvorlige celleforandringer oppstod hos kvinner i alderen 65-69 år med en prøvehistorie på to eller flere normale celleprøver (gruppe C) og 192 av 485 (40 %) alvorlige celleforandringer i aldersgruppen 60-69 år (gruppe C).

Den høyeste insidensraten for alvorlige celleforandringer fant vi hos kvinner med kun én tidligere celleprøve eller med flere celleprøver hvorav minst en var unormal (gruppe B). Vår analyse (jf tabell 5) viste at kvinner i gruppe B hadde omtrent fire ganger høyere risiko for alvorlige celleforandringer enn kvinner med to eller flere normale celleprøver i løpet av de siste 10 år (gruppe C).

Tabell 5. Insidensrate og relativ risiko for påvisning av alvorlige celleforandringer (CIN 2/3 og ACIS) i perioden 2002-2006 fordelt på gruppetilhørighet og alder.

Alder 1.1.02	Gruppe	Antall kvinner	Antall alvorlige celleforandringer	Insidensrate per 100.000	95% C.I	Relativ risiko	95% C.I
50-54	A	11 611	2	3,6	0,9-14,4	1,0 (ref)	
	B	32 933	358	236,7	213,4-262,5	65,8	16,4-264,2
	C	100 468	263	53,8	47,7-60,7	15	3,7-60,1
	Sum	145 012	623				
55-59	A	14 168	3	4,4	1,4-13,8	1,0 (ref)	
	B	30 064	260	189,2	167,5-213,6	42,6	13,7-133,0
	C	86 870	181	43	37,2-49,7	9,7	3,1-30,3
	Sum	131 102	444				
60-64	A	13 537	6	9,3	4,2-20,8	1,0 (ref)	
	B	22 607	172	169,4	145,9-196,7	18,1	8,0-40,9
	C	58 875	126	44,2	37,1-52,6	4,7	2,1-10,7
	Sum	95 019	304				
65-69	A	16 270	2	2,6	0,7-10,5	1,0 (ref)	
	B	19 888	113	125,2	104,2-150,6	47,7	11,8-193,2
	C	47 074	66	29	22,8-36,9	11,1	2,7-45,1
	Sum	83 232	181				
Sum	A	55 586	13	4,9	2,9-8,5	1,0 (ref)	
	B	105 492	903	188	176,1-200,6	38,1	22,0-65,9
	C	293 287	636	44,7	41,4-48,3	9,1	5,2-15,7
Total		454 365	1 552	71,0	68,2-75,3		

Antall alvorlige celleforandringer diagnostisert med histologi i perioden 1/1-2002 t.o.m 31/12-2006

Gruppe A = Ingen celleprøver i perioden 1992 - 2001

Gruppe B = En celleprøve eller to eller flere hvorav minst en er unormal

Gruppe C = To eller flere normale celleprøver. Ingen unormale celleprøver

Det ble registrert totalt 389 tilfeller av livmorhalskreft hos kvinner i aldersgruppen 50-69 år i løpet av hele perioden, hvorav om lag 60 % av alle tilfellene oppstod hos kvinner med en historie med en eller flere celleprøver hvorav minst én var unormal (gruppe B) (tabell 6). Totalt 16 av 71 krefttilfeller (23 %) i aldersgruppen 65-69 år

oppsto blant kvinner med en prøvehistorie på to eller flere normale celleprøver (gruppe C) og 31 av 161 krefttilfeller (19 %) i aldersgruppen 60-69 år (gruppe C). Den høyeste insidensraten for livmorhalskreft fant vi hos kvinner med kun én tidligere celleprøve eller med flere celleprøver hvorav minst en var unormal (gruppe B).

Tabell 6. Insidensrate og relativ risiko for livmorhalskreft i perioden 2002-2006 fordelt på gruppetilhørighet og alder.

Alder	Gruppe	Antall kvinner	Antall tilfeller livmorhalskreft	Insidensrate per 100.000	95% C.I	Relativ risiko	95% C.I
50-54	A	11 611	14	25,2	14,9-42,5	1,0 (Ref)	
	B	32 933	70	46,0	36,4-58,1	1,8	1,0-3,2
	C	100 468	37	7,6	5,5-10,4	0,3	0,2-0,6
	Sum	145 012	121				
55-59	A	14 168	14	20,7	12,3-35,0	1,0 (Ref)	
	B	30 064	64	46,3	36,3 -59,2	2,2	1,3-4,0
	C	86 870	29	6,9	4,8-9,9	0,3	0,2-0,6
	Sum	131 102	107				
60-64	A	13 537	16	24,9	15,3-40,7	1,0 (Ref)	
	B	22 607	59	57,9	44,9-74,8	2,3	1,3-4,0
	C	58 875	15	5,2	3,2-8,7	0,2	0,1-0,4
	Sum	95 019	90				
65-69	A	16 270	9	11,8	6,2-22,7	1,0 (Ref)	
	B	19 888	46	50,9	38,1-67,9	4,3	2,1-8,8
	C	47 074	16	7,0	4,3 -11,5	0,6	0,3-1,4
	Sum	83 232	71				
Sum	A	55 586	53	20,1	15,4-26,3	1,0 (Ref)	
	B	105 492	239	49,5	43,6-56,2	2,5	1,8 -3,3
	C	293 287	97	6,8	5,6-8,3	0,3	0,2-0,5
Total		454 365	389	17,9	16,2-19,8		

Antall tilfeller livmorhalskreft diagnostisert med histologi i perioden 1/1-2002 t.o.m 31/12-2006

Gruppe A = Ingen celleprøver i perioden 1992 - 2001

Gruppe B = En celleprøve eller to eller flere hvorav minst en er unormal

Gruppe C = To eller flere normale celleprøver. Ingen unormale celleprøver

Tar vi hensyn til prøvehistorien, fant vi som vist i tabell 5 at i underkant av 40 % av alle alvorlige celleforandringer og 19 % av livmorhalskrefttilfellene i perioden 2002-2006 i aldersgruppen 60-69 år, oppstod hos kvinner med to eller flere normale celleprøver (gruppe C) (tabell 6).

Med en estimert progresjonsrate på 12-22 % for alvorlige celleforandringer som vil utvikles videre til livmorhalskreft (31;32) ville det gitt 23-42 krefttilfeller i løpet av den respektive 5-årsperioden, eller 5-8 tilfeller årlig. Disse tilfellene ville oppstå i tillegg til de allerede 31 registrerte krefttilfellene i aldersgruppen 60-69 år (tabell 6).

I tabell 7 har vi delt gruppe C etter om kvinnene hadde to, tre, fire eller fem og flere normale celleprøver i forutgående 10-årsperiode. For gruppene har vi beregnet risiko for alvorlige celleforandringer i perioden 2002-2006. Det er små forskjeller i risikoen for alvorlige celleforandringer. Samlet har de med flere enn to prøver lavere risiko enn de med to prøver, men det er ikke signifikant forskjell.

Tabell 7. Insidensrate og relativ risiko for påvisning av alvorlige celleforandringer (CIN 2/3 og ACIS) i perioden 2002-2006 etter antall normale celleprøver i perioden 1992-2001 for Gruppe C.

Antall normale celleprøver	Antall kvinner	Antall alvorlige celleforandringer	Insidensrate per 100.000	95% C.I	Aldersjustert relativ risiko	95% C.I
2	70 893	159	46,4	39,7-54,2	1.0 (Ref)	
3	81 998	190	47,7	41,4-55,0	1,0	0,8-1,2
4	58 941	113	39,5	32,9-47,5	0,8	0,6-1,0
5+	81 455	174	44,0	37,9-51,0	0,9	0,7-1,1
Total	293 287	636	44,7	41,4-48,3		

Gruppe C = To eller flere normale celleprøver. Ingen unormale celleprøver

I tabell 8 har vi delt gruppe C etter om vi hadde to, tre, fire eller fem og flere normale celleprøver i forutgående 10-årsperiode. For gruppene har vi beregnet risiko for livmorhalskreft i perioden 2002-2006. Risikoen for livmorhalskreft er forskjellig i gruppene. Samlet har gruppene med flere enn to prøver 46 % lavere risiko for livmorhalskreft enn gruppen med to prøver.

Tabell 8. Insidensrate og relativ risiko for livmorhalskreft i perioden 2002-2006 etter antall normale celleprøver i perioden 1992-2001 for Gruppe C for aldersgruppen 50-69 år.

Antall normale celleprøver	Antall kvinner	Antall tilfeller av livmorhalskreft	Insidensrate per 100.000	95% C.I	Aldersjustert relativ risiko	95% C.I
2	70 893	36	10,5	7,6-14,5	1.0 (Ref)	
3	81 998	15	3,8	2,3-6,2	0,4	0,2-0,6
4	58 941	20	7,0	4,5-10,8	0,7	0,4-1,1
5+	81 455	26	6,6	4,5-9,7	0,6	0,4-1,1
Total	293 287	97	6,8	5,6-8,3		

Gruppe C = To eller flere normale celleprøver. Ingen unormale celleprøver

Innsparing i prøveantall

Antall kvinner (gruppe C) og antall celleprøver som ble tatt i 15-årsperioden fra 1992-2006 er oppgitt i tabell 9. Vi beregnet også antall celleprøver som ville vært tatt dersom kvinnene hadde fulgt et 3- eller 5-års intervall. I beregningene er det forutsatt at kvinnene som tok prøver hyppigere enn angitt intervall, begrenset seg til anbefalingen.

Senke øvre aldersgrense til 60 eller 65 år

Ved å avslutte screening ved fylte 65 år for kvinner med to eller flere normale celleprøver i forutgående 10-årsperiode (Gruppe C), ville en i perioden 2002-06 spare 54 085 celleprøver (tabell 9). Ved å avslutte screeningen ved fylte 60 år for gruppe C ville en i samme periode spare 146 708 prøver. Reduksjonene utgjør henholdsvis to og seks prosent av det totale prøveantall i perioden (tabell 2b).

Endre screeningintervall fra 3 til 5 år hos kvinner over 50 år

Med et 5-års intervall, ville prøvevolumet for aldersgruppen 50-69 år vært redusert med 753 498 celleprøver i perioden 1992-2006, eller 45 %, noe som tilsvarer et gjennomsnitt på 50 233 celleprøver per år for aldersgruppen.

Hvis kvinnene i gruppe C i alderen 50-69 år hadde fulgt det anbefalte 3-års intervall, viser våre beregninger at det ville blitt tatt 340 624 (20 %) færre celleprøver enn det som er registrert for denne aldersgruppen i perioden 1992-2006. Det tilsvarer et gjennomsnitt på 22 708 celleprøver i året.

Tabell 9. Observert og estimert antall celleprøver tatt i perioden 1992-2006 for kvinner i alderen 50-69 år med en prøvehistorie med to eller flere normale celleprøver (gruppe C).

Alder 1.1.02	Ant. norm prøver 1992-2001	Ant. kvinner	Ant. prøver observert 1992-2001	Ant. prøver observert 2002-2006	Ant. prøver observert 1992-2006	Estimert med 3 års intervall 1992-2006	Estimert med 5 års intervall 1992-2006
50-54	2	21 237	47 760	25 939	73 699	73 699	73 699
	3	27 324	88 109	40 904	129 013	129 013	81 972
	4	21 509	90 868	35 738	126 606	107 545	64 527
	5	13 157	69 164	24 445	93 609	65 785	39 471
	6	7 646	47 835	16 220	64 055	38 230	22 938
	7	4 374	31 910	10 558	42 468	21 870	13 122
	8	2 634	21 859	7 089	28 948	13 170	7 902
	9	1 478	13 686	4 574	18 260	7 390	4 434
	10	1 122	12 223	3 837	16 060	5 610	3 366
	Sum		100481	423 414	169 304	592 718	462 312
55-59	2	18 980	43 069	21 972	65 041	65 041	65 041
	3	23 420	75 802	33 569	109 371	109 371	70 260
	4	17 827	75 611	28 252	103 863	89 135	53 481
	5	11 050	58 045	19 463	77 508	55 250	33 150
	6	6 740	42 251	13 480	55 731	33 700	20 220
	7	3 887	28 467	8 775	37 242	19 435	11 661
	8	2 398	19 918	6 252	26 170	11 990	7 194
	9	1 466	13 619	4 420	18 039	7 330	4 398
	10	1 087	11 847	3 669	15 516	5 4535	3 261
	Sum		86 855	368 629	139 852	508 481	396 687
60-64	2	15 211	34 115	18 353	52 468	52 468	52468
	3	16 849	54 355	24 145	78 500	78 500	50 547
	4	11 467	48 596	18 029	66 625	57 335	34 401
	5	6 474	34 193	11 466	45 659	32 370	18 422
	6	3 665	23 024	7 214	30 238	18 325	10 995
	7	2 240	16 326	5 028	21 354	11 200	6 720
	8	1 426	11 864	3 642	15 506	7 130	4 278
	9	906	8 392	2 573	10 965	4 530	2 718
	10	637	6 852	2 173	9 025	3 185	1 911
	Sum		58 875	237 717	92 623	330 340	265 043
65-69	2	15 530	34 736	12 859	47 595	47 595	47 595
	3	14 432	46 369	15 034	61 403	61 403	43 296
	4	8 137	34 428	10 049	44 477	40 685	24 411
	5	4 070	21 388	6 019	27 407	20 350	12 210
	6	2 193	13 783	3 744	17 527	10 965	6 579
	7	1 197	8 798	2 361	11 159	5 985	3 591
	8	748	6 297	1 733	8 030	3 740	2 244
	9	440	4 077	1 222	5 299	2 200	1 320
	10	356	3 869	1 064	4 933	1 780	1 068
	Sum		47 103	173 745	54 085	227 830	194 703
50-60	Sum	187336	792 043	309 156	1 101 199	858 999	580 097
50-64	Sum	246211	1 029 760	401 779	1 431 539	1 124 042	763 557
50-69	Sum	293314	1 203 505	455 864	1 659 369	1 318 745	905 871

Antall normale prøver 1992-2001 grupperer kvinnene etter det antall normale celleprøver de hadde i den respektive 10-års perioden. 2 vil si 2 normale celleprøver, 3 vil si 3 normale celleprøver, etc. 10 vil si 10 eller flere normale celleprøver. Antall celleprøver i gruppe 10 utgjør et lite underestimert siden kvinner med 11 eller flere celleprøver blir beregnet som 10 celleprøver.

Diskusjon

De eksisterende retningslinjer i Norge anbefaler et screeningintervall på tre år for kvinner eldre enn 25 år og avslutning av screening ved fylte 69 år (2). IARC anbefaler et screeningintervall på tre år for kvinner i alderen 25-49 og fem år for kvinner eldre enn 50 år (1). For kvinner som alltid har testet negativt, anbefaler IARC å avslutte screening ved fylte 65 år.

Vi har på bakgrunn av forespørsel fra Sosial- og helsedirektoratet undersøkt om det er grunnlag for å avslutte screeningen ved fylte 60 eller 65 år og for å øke screeningintervallet fra tre til fem år for kvinner fylt 50 år. Vi har satt som forutsetning at kvinnene har to eller flere normale celleprøver, og ingen unormale celleprøver, i løpet av foregående 10-års periode. Denne forutsetningen er lagt til grunn fordi internasjonale studier har vist at kvinner med en prøvehistorie med kun normale celleprøver, har betydelig lavere risiko for livmorhalskreft sammenliknet med kvinner som ikke har blitt screenet eller som tidligere har hatt celleforandringer (3-9).

Økt risiko og marginal gevinst

Det er åpenbart at ved å avslutte screeningen tidligere, vil man redusere prøvevolumet og kostnader ved prøvetaking, analyser, registrering og oppfølging.

Våre beregninger viser imidlertid at kvinner i aldersgruppene som er aktuelle for endringene (60-69 og 65-69) og som kun har normale celleprøver fra før (gruppe C), har ikke ubetydelig økt relativ risiko for alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft.

Kvinner i gruppe B, dvs. de med én celleprøve eller de med to eller flere hvorav minst en er unormal, har generelt høyest insidensrate for alvorlige celleforandringer, fire ganger høyere enn gruppe C. Vi fant høyest insidensrate for livmorhalskreft hos kvinner tilhørende gruppe A og B.

Selv om risiko for alvorlige celleforandringer for kvinner i gruppe C i alderen 60-69 år er vesentlig lavere enn i gruppe B, er det *absolutte* antallet av tilfeller av alvorlige celleforandringer i denne gruppen så stort at vi mener det er problematisk å utelukke gruppen fra screeningprogrammet. Antallet krefttilfeller er også høyt for kvinner i gruppe C i samme aldersgruppe. Dessuten viser våre beregninger med estimert progresjonsrate at vi kan komme til å se ytterligere 5-8 livmorhalskrefttilfeller årlig dersom vi ikke fortsetter å screene kvinner i aldersgruppen 60-69 år. Disse tallene må tolkes med varsomhet fordi estimatet bygger på usikker kunnskap og dokumentasjon hva angår sykdommens naturlige forløp og progresjonsrate, og på en definisjon som mangler internasjonal konsensus.

I tillegg viser en nylig publisert nasjonal audit for screeningprogram i Sverige at 32 % av alle tilfeller av cervixcancer forekommer hos kvinner over 65 år (33). Den samme undersøkelsen angir dessuten at 83 % av kvinnene (23-60 år) som diagnostiseres med livmorhalskreft i avansert stadium (II+), ikke hadde tatt celleprøve i løpet av anbefalt screeningintervall forut for diagnosetidspunktet. Tilsvarende tall gjelder for det norske screeningprogrammet som viser at 84 % av kvinnene (25-69 år) med cervixcancer i stadium II+ ikke hadde testet seg i tidspunktet 3 år til 6 måneder før diagnosetidspunktet.

Våre estimater viser en betydelig reduksjon i prøveantallet *innenfor* de respektive aldersgruppene 65-69 og 60-69 ved å senke aldersgrensen til 65 og 60 år, men sett i sammenheng med det *totale* antall celleprøver for kvinner i alle aldersgrupper i perioden, er gevinsten av reduksjon marginal og utgjør 2 % (ved 65 år) og 6 % (ved 60 år) av totalen. Forutsetning for de beregnede reduksjonene er at kvinnene faktisk vil følge retningslinjene og ikke ta flere celleprøver enn anbefalt.

Vi mener at det høye antallet observerte alvorlige celleforandringer og både observerte og estimerte tilfeller av livmorhalskreft blant kvinner eldre enn 60 år og den marginale reduksjonen i antall celleprøver man kan forvente ved å avslutte screeningen tidligere, ikke gir grunnlag for å endre retningslinjene. Vi anbefaler derfor å avslutte screeningen for kvinner ved fylte 69 år slik det praktiseres i dag.

Det er komplisert å gi et prospektivt estimat på antall sparte celleprøver basert på et retrospektivt datagrunnlag fordi dekningsgraden viser generelt en økende tendens samtidig som den varierer for de ulike aldersgruppene. Vi valgte 15-års perioden fra 1992-2006 for å finne ut hvor mange celleprøver som ble tatt og som dermed ville ha vært spart ved å øke screeningintervallet fra tre til fem år.

Beregningene tyder på at det ligger et stort innsparingspotensiale (20 % færre prøver) ved at den aktuelle aldersgruppen (50-69 år) oppfordres til å følge de gjeldende retningslinjene med treårige screeningintervaller.

Våre tall viser dessuten at kvinner i gruppe C som har flere enn to normale prøver over ti år, har relativt lavere risiko for livmorhalskreft enn kvinner med mindre enn to normale prøver (tabell 8). Disse resultatene antyder en økt risiko for livmorhalskreft for kvinner over 50 år dersom man forlenger screeningintervallet.

Vi finner at den samlede risikoen ved å endre screeningintervallet fra tre til fem år for kvinner over 50 år ikke står i forhold til innsparingspotensialet. Vi vil derfor ikke anbefale å endre screeningintervallet fra tre til fem år for kvinner over 50 år.

Fare for redusert dekningsgrad

Å øke screeningintervallet og å senke øvre aldersgrense er tiltak som kan ha konsekvenser ut over en endring i prøvevolumet. Begge endringer krever en mer kompleks og individtilpasset screeningalgoritme som lett kan bli oppfattet som vanskelig å følge både for prøvetakerne og for kvinnene det gjelder. Faren for at kvinnene eller prøvetakerne ikke kommer til å følge anbefalingene, er dermed tilstede. Kvinner eldre enn 50 år har allerede en lavere dekningsgrad enn ønsket (34) og man må forvente at dekningsgraden synker ytterligere som følge av anbefalinger om økt intervall, fordi et økt screeningintervall kan gi inntrykk av at kvinnene ikke er i en risikogruppe. Endringer i algoritmen utløser dessuten et omfattende informasjonsbehov som er ressurskrevende (35).

Oppsummering

Undersøkelsene viser at relativ risiko for utvikling av alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft for kvinner over 60 år er av en størrelsesorden som ikke forsvaret det relative marginale innsparingspotensialet man oppnår ved å senke øvre aldersgrense for deltagelse i screeningprogrammet eller ved å øke screeningintervallet fra tre til fem år for kvinner over 50 år. Vi understreker også at alle endringer i screeningalgoritmen utløser et stort informasjonsbehov med fare for lavere dekningsgrad. Vi er dessuten bekymret for at en eventuell økning i screeningintervallet samt en reduksjon i screeningalder vil kunne gi et misvisende signal om at disse kvinnene har liten risiko for å utvikle livmorhalskreft. Dette kan igjen medføre at færre kvinner møter til regelmessig screening i en gruppe som allerede har lavere deltakelse i screeningprogrammet enn øvrige aldersgrupper. Dessuten ligger det et relativt stort innsparingspotensiale i at man oppfordrer kvinnene til å følge det anbefalte screeningintervall på 3 år.

Vi konkluderer derfor med at det *ikke* er hensiktsmessig verken å øke screeningintervallet eller å sette ned øvre aldersgrense for screening, men derimot oppfordre til å følge eksisterende retningslinjer. I tillegg anbefaler vi ikke at det foretas en tilsvarende vurdering av retningslinjene for programmet før om ti år fordi det er nødvendig å følge endringer i de utvalgte aldersgruppene over lengre tid (kohorteffekt).

Takk

Til Tormod Eriksen, Kreftregisteret, for kobling av datamaterialet.

Refereranseliste

- (1) IARC, International Agency for Research on Cancer. Recommendations for public health implementation and further research. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press, 2005: 239-241.
- (2) Kreftregisteret. Kvalitetsmanual: masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. 49. 2005. Oslo, Kreftregisteret. Ref Type: Report
- (3) Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Bocciolone L. Screening practices and invasive cervical cancer risk in different age strata. *Gynecol Oncol* 1990; 38(1):76-80.
- (4) Cecchini S, Iossa A, Ciatto S. Upper age limit for cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 1996; 32A(1):180.
- (5) Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. *BMJ* 1993; 306(6883):967-971.
- (6) Mandelblatt JS, Phillips RN. Cervical cancer: how often--and why--to screen older women. *Geriatrics* 1996; 51(6):45-48.
- (7) Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(6):486-492.
- (8) Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2):219-223.
- (9) Flannely G, Monaghan J, Cruickshank M, Duncan I, Johnson J, Jordan J et al. Cervical screening in women over the age of 50: results of a population-based multicentre study. *BJOG* 2004; 111(4):362-368.
- (10) Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8:S4-66.
- (11) Kreftregisteret. Cancer in Norway 2005. 2005. Ref Type: Report
- (12) Scheiden R, Knolle U, Wagener C, Wehenkel AM, Capesius C. Cervical cancer screening in Luxembourg. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2240-2243.
- (13) van Ballegooijen M, Hermens R. Cervical cancer screening in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2244-2246.
- (14) Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2209-2214.
- (15) Fernandez Calvo MT, Hernandez RA, Rosell A, I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2250-2254.
- (16) Ascunze EN GEGNHFBMP. The general criteria and recommendations for the elaboration of programs for the early detection of breast cancer and cervical cancer in Spain. The Working Group for the Early Detection of Breast Cancer and Cervical Cancer. *Rev Sanid Hig Publica* 1993;(67):23-37.
- (17) Arbyn M, Van Oyen H. Cervical cancer screening in Belgium. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2191-2197.
- (18) Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E et al. Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2215-2220.
- (19) Riza E, Kyriakogianni-Psaropoulou P, Koumantakis E, Symiakaki H, Garas I, Linos A. Cervical cancer screening in Greece. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2227-2232.
- (20) Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002; 9(2):86-91.
- (21) Sundhedsstyrelsen. Vejledende retningslinier for screening mod livmoderhalskraeft. Kbh: Sundhedsstyrelsen, 1986.
- (22) Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2255-2259.
- (23) Miller AB, Anderson G, Brisson J, Laidlaw J, Le Pitre N, Malcolmson P et al. Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *CMAJ* 1991; 145(10):1301-1325.
- (24) Breitenecker G, Wiener H, Stani J. Cervical cancer screening in Austria. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2189-2190.

- (25) Schenck U, von Karsa L. Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2221-2226.
- (26) Segnan N, Ronco G, Ciatto S. Cervical cancer screening in Italy. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2235-2239.
- (27) O'Neill W. Cervical cancer screening in Ireland. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2233-2234.
- (28) NHS. Cervical Screening Programme. England: NHS, 2003.
- (29) Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004; 91(5):935-941.
- (30) IARC, International Agency for Research on Cancer. Use of screening for cervical cancer. *Cervix cancer screening*. Lyon: IARC Press, 2005: 117-162.
- (31) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2):186-192.
- (32) McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64(4):451-458.
- (33) 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):622-629.
- (34) Haldorsen T, Skare GB, Steen R, Thoresen SO. [Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128(6):682-685.
- (35) IARC, International Agency for Research on Cancer. Effectiveness of screening in populations. *Cervix cancer screening*. Lyon: IARC Press, 2005: 201-225.