

# Livmorhalskreft etter ti års offentlig koordinert screening

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Det nasjonale screening-programmet mot livmorhalskreft har vært i full drift siden 1995. Kvinner i alderen 25–69 år som ikke har fått tatt celleprøve fra livmorhalsen de siste tre år, anbefales per brev å ta kontakt med lege for å få det gjort. Formålet med programmet er å fremme rasjonell prøvetaking og å redusere forekomst og dødelighet av sykdommen.

**Materiale og metode.** Data fra Kreftregisteret er brukt til å studere utviklingen i sykkelighet og dødelighet pga. livmorhalskreft. Resultatene fra prøvetakingen blir registrert i Kreftregisteret.

**Resultater.** Fra perioden 1990–94 til perioden 2000–04 avtok aldersjustert insidensrate per 1 000 000 personår av livmorhalskreft fra 127 til 95. For plateepitelkarsinomer gikk raten ned fra 102 til 70. Den aldersjusterte dødelighetsraten for livmorhalskreft gikk fra 38 til 25. Antall celleprøver gikk ned fra 542 666 i 1994 til 486 118 i 2004. Andelen kvinner i alderen 25–69 år som i løpet av de forutgående fire år tok prøve, steg fra 72,4 % i 1995 til 78,3 % i 2004.

**Fortolkning.** Innføringen av en nasjonal koordinert screening mot livmorhalskreft har medvirket til en gunstig utvikling for sykdommen og prøvetakingen. Fortsatt innsats er nødvendig for å nå målene i programmet.

Oppgitte interessekonflikter:  
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 678

**Tor Haldorsen**  
*tor.haldorsen@krefregisteret.no*

**Gry Baadstrand Skare**  
**Rita Steen**

**Steinar Østerbø Thoresen\***  
Avdeling for screeningbasert forskning  
Kreftregisteret  
Montebello  
0310 Oslo

\* Nåværende adresse:  
GlaxoSmithKline Norway  
Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo

Livmorhalskreft er en av de få kreftformer der forekomst og dødelighet har vært fallende de senere tiår. Det er naturlig å se dette i sammenheng med at det finnes en enkel test som har vært brukt i screeningøyemed. En celleprøve fra livmorhalsen kan lede til ytterligere undersøkelser der det kan påvises forstadier til kreft. Ved å behandle forstadiene kan utvikling til sykdom og død forhindres. Teknikken med cytologisk prøvetaking for påvisning av forstadier ble utviklet i 1950-årene (1).

I starten ble prøven tatt på initiativ av den enkelte kvinne eller hennes lege. Etter hvert økte tallet på prøver sterkt i Norge, fra om lag 110 000 prøver i 1970 til 512 000 prøver i 1984. Prøvetakingen var ujevnt fordelt i befolkningen, noen kvinner tok prøve ofte, andre tok ikke prøve i det hele tatt. Dekningsgraden var markert avtakende med alderen (2). I andre land hadde man satt prøvetakingen i system og utnyttet den i offentlig organiserte systemer for screening. Det viste seg etter hvert at det i noen av disse landene ble oppnådd større nedgang i forekomsten av livmorhalskreft enn i Norge (3), og det ble hevdet at prøvetakingen kunne utnyttes mer effektivt til innsats mot sykdommen (2).

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge startet som landsdekkende program i 1995 etter noen år med pilotprosjekter. Et grunnlag for igangsettingen var etablering av et cytologiregister der alle celleprøver fra livmorhalsen hos norske kvinner registreres. I programmet oppfordres kvinner i alderen 25–69 år som ikke har tatt celleprøve de siste tre år til å ta kontakt med lege for å få tatt en slik prøve. Masseundersøkelsen er et samarbeid mellom Helse- og omsorgsdepartementet, Sosial- og helsedirektoratet, Nasjonalt folkehelseinstitutt, landets patologiavdelinger og mikrobiologiske avdelinger samt prøvetakere (leger) og Kreftregisteret.

Screeningavdelingen ved Kreftregisteret står for den daglige sentrale drift av masse-

undersøkelsen. Der har man arbeidet frem en standardisert rapportering fra landets laboratorier, avdelingen står for utsendelse av oppfordringer og purringer og for sentral registrering av data. Helse- og omsorgsdepartementet har oppnevnt en nasjonal rådgivingsgruppe for programmet. Denne har bl.a. utarbeidet en kvalitetsmanual som gir retningslinjer for alle aktører (4).

Målsettingene for programmet er at antallet celleprøver ikke skal økes utover 1994-nivå (542 666 prøver) og at dekningsgraden i aldersgruppen 25–69 år skal være på minst 80 %. Videre er det et mål at aldersjustert insidensrate og mortalitetsrate av sykdommen reduseres med 50 % i forhold til perioden 1990–94 (4). Det er ikke angitt noen tidshorisont for målsettingene.

Det foreligger nå statistikk over forekomst og dødelighet av livmorhalskreft til og med 2004. Formålet med artikkelen er å redegjøre for tidstrender for sykdommen, med særlig vekt på tiåret etter starten av det nasjonale programmet.

## Materiale og metode

Tall for forekomst og dødelighet er hentet fra Kreftregisteret. Registeret har siden 1953 foretatt en landsomfattende registrering av kreftsykdom. Registreringen er basert på rapportering fra leger, patologiavdelinger og andre sykehusavdelinger. Man samarbeider med Statistisk sentralbyrå, som står for den sentrale dødsårsaksregistrering i Norge (5). Fra 2002 er Kreftregisteret et av de sentrale helseregistre i henhold til helseregisterloven. Virksomheten styres av en egen forskrift. Denne omfatter også aktiviteten i undersøkelsesprogrammer for tidlig diagnose av kreftsykdom, deriblant masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

I programmet kan også personidentifiserbare opplysninger om normale funn lagres etter samtykke. Dekningsgraden for programmet er beregnet ved hjelp av data fra cytologiregisteret og befolkningsstatistikken. For dem som fikk livmorhalskreft i

## Hovedbudskap

- Offentlig koordinert screening mot livmorhalskreft startet i 1995
- I tiårsperioden etterpå har det vært nedgang i forekomst og dødelighet av sykdommen

2003, har man undersøkt i hvilken grad de har tatt celleprøve i tiden 6 md.–4 år før diagnosen. Dette brukes som en indikator på deltakelse i programmet. Perioden på seks måneder før sykdommen er ekskludert for at man skal unngå å regne med prøver som er ledd i diagnostiseringen av det aktuelle sykdomstilfellet.

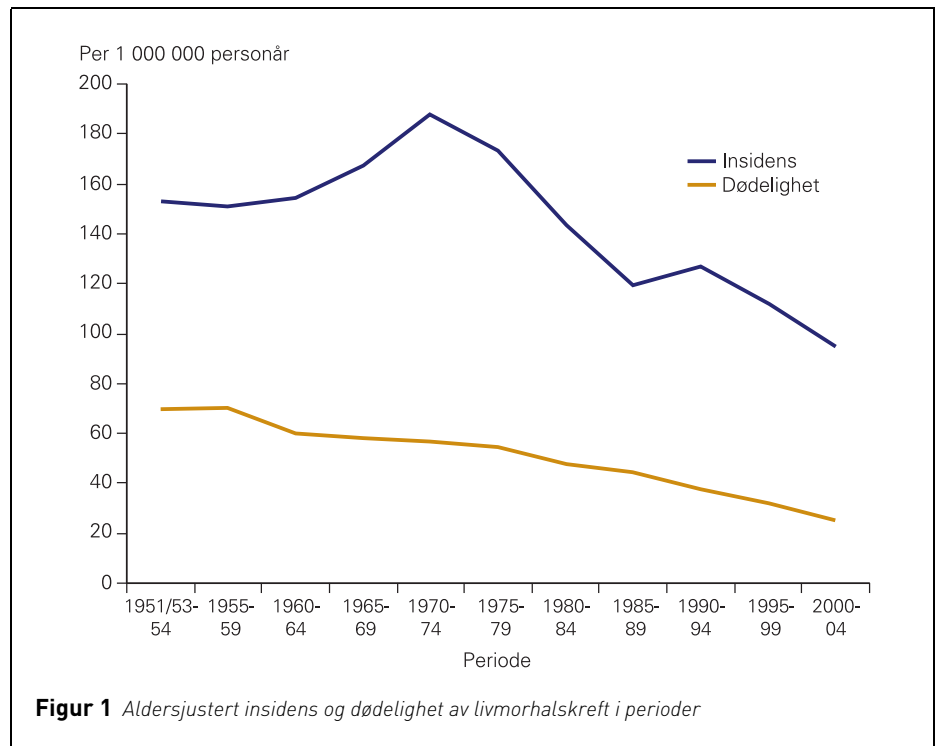
Det vises trender for stadiespesifikk sykdom. Inndelingen gjelder klinisk stadium og følger FIGO-klassifikasjonen. Stadium I: Tumor er begrenset til cervix. Stadium II: Tumor når utenfor cervix, men ikke ut til bekkenveggen eller ytre tredel av vagina. Stadium III: Tumor når ut til ytre tredel av vagina eller ut til bekkenveggen. Stadium IV: Det er spredning til blære eller rectum eller direkte tumorvekst utenfor bekkenet eller fjerne metastaser.

Rater er beregnet per 1 000 000 personår. Aldersjusteringer er foretatt ved den direkte metode, vi har brukt femårs aldersgrupper med den såkalte verdensbefolkningen som vekter (6). Konfidensintervall for prosentvis endring i rater fra 1990–94 til 2000–04 er beregnet under antakelse av at antall observerte tilfeller/dødsfall følger Poisson-fordelingen, og vi har brukt normaltilnærmingen for fordelingen til logaritmen av rateratioen (6).

## Resultater

Forekomsten av livmorhalskreft har gått ned fra perioden 1990–94 til perioden 2000–04. Aldersjustert rate avtok fra 127 til 95, en nedgang på 25 %, 95 % konfidensintervall (95 % KI) 20–28 % (tab 1). For tidsrommet 1953–2004 var forekomsten av livmorhalskreft høyest i perioden 1970–74. Etter den tid har den vært fallende, avbrutt av en mindre økning fra perioden 1985–89 til 1990–94 (fig 1). Dette mønsteret finner man i hovedsak igjen for alle aldersgrupper (tab 1). For de fleste av periodene som er presentert i denne artikkelen, er insidensraten av sykdommen høyest i aldersgruppen 40–54 år (tab 1).

De fleste tilfeller av livmorhalskreft er plattepitelkarsinomer, adenokarsinomer er mer sjeldent. I perioden 2000–04 var 18 % av sykdomstilfellene adenokarsinomer. Fra 1990–94



Figur 1 Aldersjustert insidens og dødelighet av livmorhalskreft i perioder

til 2000–04 avtok aldersjustert rate for plattepitelkarsinomer fra 102 til 70, en nedgang på 31 %, 95 % KI 25–37 %, mens forekomsten av adenokarsinomer økte (tab 2).

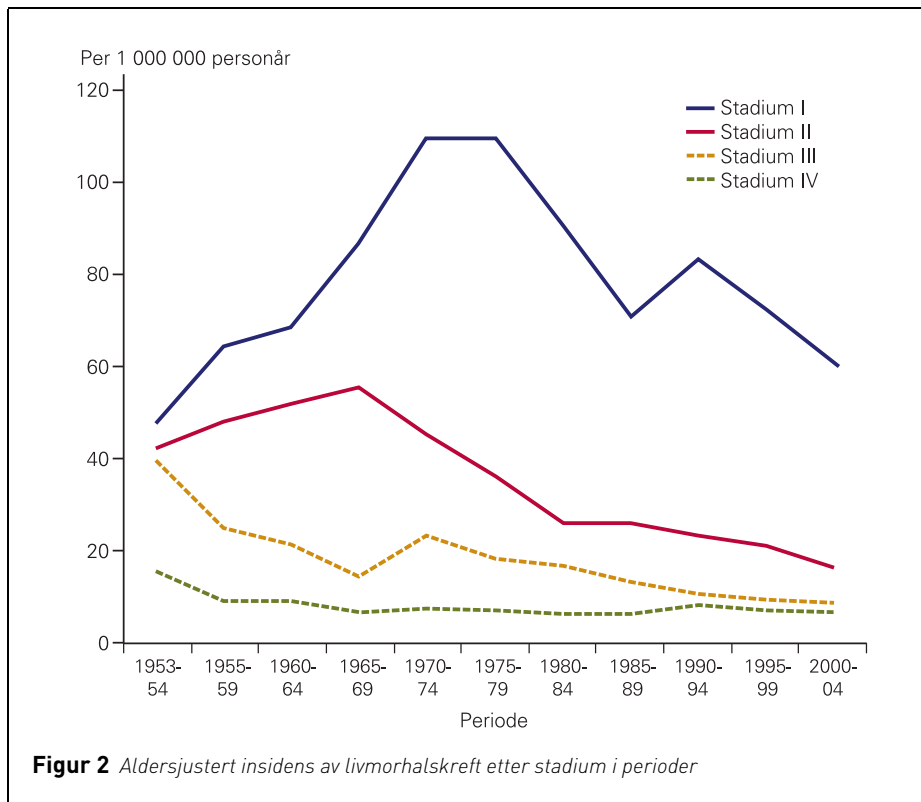
Dødeligheten av sykdommen har over tid hatt en noe annen utvikling enn insidensen. Det har vært uavbrutt nedgang i dødelighet fra 1950-årene og frem til i dag (fig 1). Aldersjustert dødelighetsrate avtok fra 38 til 25 mellom 1990–94 og 2000–04, en nedgang på 34 %, 95 % KI 24–42 %. Mellom disse periodene er det observert nedgang i dødelighet for alle aldersgrupper. For alle rapporterte perioder er dødeligheten størst i aldersgruppen 70 år og eldre (tab 3). I perioden 2000–04 var 215 av de 489 kvinnene som døde av sykdommen 70 år eller eldre. I 2004 døde 81 kvinner av livmorhalskreft og 267 kvinner ble diagnostisert med sykdommen, det er de laveste årlige tall som er observert i perioden vi rapporterer fra.

Over tid er det endringer med henblikk på hvilket stadium sykdommen har nådd når den blir diagnostisert. I perioden 1953–54 var 30 % av tilfellene i stadium I ved diagnostetidspunktet, 28 % var i stadium II, 26 % i stadium III og 11 % i stadium IV, mens de tilsvarende tall for perioden 2000–04 var 58 %, 19 %, 11 % og 9 %. Det er store ulikheter i tidsutviklingen av stadiespesifikk sykdom (fig 2). Forekomsten av sykdommen i stadium III og stadium IV var størst i perioden 1953–54. Når det gjelder stadium II og stadium I, var høyeste forekomst senere. Det er i stor grad tidsutviklingen i stadium I som skaper utviklingen av total sykdom, som er vist i figur 1.

Etter starten av masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har totalt antall celleprøver gått ned fra 542 666 i 1994 til 486 118 i 2004. For kvinner i alderen 25–69 år har dekningsgraden, målt ved andelen som har

Tabell 1 Insidens av livmorhalskreft per 1 000 000 personår etter alder og periode

Alder (år)	Perioder						Prosentvis nedgang 1990–94 til 2000–04	95 % KI
	1953–54	1970–74	1985–89	1990–94	1995–99	2000–04		
0–19	0	0	0	0	0	0		
20–24	5	22	23	29	23	13	55	3–79
25–39	190	223	189	221	173	171	23	12–32
40–54	390	506	241	257	248	209	19	8–28
55–69	378	406	277	266	237	175	34	23–44
70–74	219	297	258	238	225	155	35	13–52
75+	259	212	222	247	188	180	27	12–40
Aldersjustert	153	188	120	127	112	95	25	20–28
Antall tilfeller	650	2 189	1 636	1 809	1 635	1 457		



tatt prøve i løpet av forutgående fireårsperiode, økt fra 72,4 % i 1995 til 78,3 % i 2004. Dekningsgraden har fått en mindre skjev aldersprofil, men fremdeles er den lavere hos de eldste. Under halvparten av de 296 som fikk livmorhalskreft i 2003, hadde tatt en celleprøve 6 md.–4 år før diagnosen, dvs. hadde fulgt oppfordringen om å ta celleprøve hvert tredje år (tab 4). Andelen som hadde tatt prøve, var markert avtakende med alder.

**Diskusjon**

I tiårsperioden etter at den offentlige koordineringen av screening mot livmorhalskreft startet har det vært nedgang i forekomst og dødelighet av sykdommen. Hvor mye av utviklingen som kan tilskrives den offentlige screeningen, er noe usikkert. Effekten av å ta en celleprøve ligger i hovedsak i at forstadier oppdages og behandles så man unngår kreft på et senere tidspunkt, i mindre grad i at det påvises kreft ved celleprøven. Det betyr at

den fulle effekt av screeningen først vil vise seg etter en viss tid. Et annet problem som er til stede når man vil tallfeste effekten av screening, er at den underliggende risikoen kan forandre seg over tid. Ved en landsomfattende screening har man ingen kontrollgruppe å sammenlikne med. En mulighet er å sammenlikne med landstall fra perioden før screeningen iverksettes, men da underestimeres screeningeffekten hvis den underliggende risikoen stiger og overestimeres hvis den avtar.

Det er noen indikasjoner på at den underliggende risiko for sykdommen har steget de seneste par tiår. Fra toppunktet i perioden 1970–74 avtok forekomsten av livmorhalskreft i flere perioder. Det er naturlig å tro at det skyldes det økende antall celleprøver som ble tatt på den tiden og påfølgende behandling av forstadier. Rundt 1990 stoppet nedgangen opp, det kan virke som om potensialet i den uorganiserte screeningen ikke var stort nok til å hindre at en økende underliggende risiko manifesterte seg i et økende antall observerte tilfeller. Økningen gjelder stadium I av sykdommen, det er i denne gruppen man først vil observere en økende risiko, siden tid fra forstadium til diagnose er kortere enn for mer avansert sykdom.

På denne tiden observerte man også økende forekomst i andre europeiske land (7). I en felles analyse av tidstrender for 13 europeiske land ble det påvist at Norge var med i en gruppe land der det syntes som om man i 1990-årene opplevde at fødselskohorter med økt risiko var kommet i den alder da sykdommen er mest hyppig (8).

Infeksjon med humant papillomvirus (HPV) er en nødvendig forutsetning for livmorhalskreft. HPV-infeksjon overføres seksuelt, og en økende forekomst i befolkning

**Tabell 2** Aldersjustert incidens av ulike typer av livmorhalskreft per 1 000 000 personår etter periode

Histologisk type	Periode						Prosentvis nedgang fra 1990–94 til 2000–04	95 % KI
	1953–54	1970–74	1985–89	1990–94	1995–99	2000–04		
Plateepitel	119	165	99	102	88	70	31	25–37
Adeno	10	10	12	16	17	18	–12	–35–7
Annet	24	13	9	9	7	7	23	–1–41

**Tabell 3** Døde av livmorhalskreft per 1 000 000 personår etter alder og periode

Alder (år)	Perioder						Prosentvis nedgang fra 1990–94 til 2000–04	95 % KI
	1951–54	1970–74	1985–89	1990–94	1995–99	2000–04		
0–24	1	0	1	1	0	1	25	–349–87
25–39	59	31	31	23	18	14	40	7–61
40–54	162	135	76	70	62	54	23	2–40
55–69	192	177	156	127	107	70	45	31–57
70+	233	204	206	191	176	140	27	13–39
Aldersjustert	69	57	45	38	32	25	34	25–42
Antall døde	604	781	746	673	610	489		

**Tabell 4** Tilfeller av livmorhalskreft i 2003 etter om hvorvidt kvinnen har tatt celleprøve i perioden 6 md.–4 år før diagnosen

Alder (år)	Antall tilfeller	Med prøve	(%)
0–24	3	2	(67)
25–39	91	62	(68)
40–54	87	45	(52)
55–69	63	20	(32)
70+	52	5	(10)
I alt	296	134	(45)

gen kan ha medvirket til en økende risiko for livmorhalskreft. De fleste tilfeller av livmorhalskreft er plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer er mer sjeldent, men humant papillomvirus er funnet å være kausalfaktor for begge (9). En celleprøve er lite egnet til å påvise forstadier til adenokarsinomer, dermed er tidstrendene for plateepitelkarsinomer mest påvirket av screening. Den økende observerte forekomst av adenokarsinomer kan indikere at den underliggende risikoen for begge typer er økende, men at observerte trender for plateepitelkarsinom er sterkt modifisert av screeningen.

I løpet av en tiårsperiode med offentlig koordinering av screeningen mot livmorhalskreft har forekomsten av sykdommen avtatt med 25 %, dødeligheten med 34 %. Dette kan ha skjedd på tross av en ugunstig utvikling i bakenforliggende risikofaktorer for sykdommen. Målsettingen for programmet er en nedgang på 50 % i de to sykdomsmålene i forhold til nivået i 1990–94, men det er ikke angitt noen tidshorisont for dette. Utviklingstiden fra forstadium til sykdom og død tilsier at det kan gå minst 20 år før man kan observere full effekt av screeningen på incidens og mortalitet av sykdommen. Resultatene viser at vi er på god vei mot målet.

Dekningsgraden er en sentral suksessfaktor i ethvert forebyggende program. Denne har bedret seg siden start av programmet, først og fremst på grunn av økt deltakelse fra kvinner over 50 år (10). Men fremdeles er det noe lavere deltakelse blant de eldste. Henimot halvparten av kvinnene med livmorhalskreft i 2003 syntes å ha unnlatt å følge anbefalingene i programmet. Det er grunn til å tro at noen av tilfellene hadde vært avverget hvis dekningsgraden hadde vært høyere. Dette gjelder relativt flest tilfeller hos kvinner over 55 år. På den annen side hadde om lag halvparten av kvinnene med kreft tatt prøve i et begrenset tidsrom før diagnosen. Den praktiske sensitiviteten av en enkeltstående cytologisk celleprøve er langt fra 100 %, man søker i screeningen å bøte på dette med gjentatte prøver med treårs intervall (1). Man må imidlertid også arbeide for bedre kvalitet på prøvetakingen, tydingen og oppfølgingen av unormale funn for å få optimal effekt av programmet.

Siden 1950-årene har dødeligheten av livmorhalskreft vært avtakende. I den første tiden skyldtes det overgang til en mer gunstig stadiefordeling på diagnosetidspunktet. Selv om antallet tilfeller økte, gikk dødeligheten ned fordi sykdommen i stor grad ble påvist før den hadde nådd et avansert stadium. Senere har dødeligheten avtatt i takt med sykkeligheten. Nedgang i dødeligheten synes i mindre grad å ha kommet på grunn av bedre behandling – siden stadiespesifikk overlevelse har forandret seg relativt lite over tid (5). I siste periode gjaldt hele 44 % av dødsfallene kvinner over 70 år. Dette er en konsekvens av at nedgangen i dødelighet over tid har vært liten blant de eldste (11), selv om en viss utvikling kan spores i den aller siste tiden (tab 3).

En ytterligere nedgang i totaldødeligheten vil være betinget av at flere dødsfall hos de eldste avverges. Vi tror ikke at dette krever at screeningen utvides til kvinner over 70 år. Dødsfall i denne aldersgruppen kan trolig forhindres ved påvisning av forstadier mange år tidligere. På den annen side indikerer det at man må være forsiktig med å redusere screeningen av kvinner i alderen 50–69 år. I dag kjenner man screeninghistorien til de fleste kvinner fra og med 1992, da cytologiregisteret ble etablert. Det gir muligheter for selektiv screening av dem over 50 år, men man må være sikker på den prediktive verdi av screeninghistorien før man legger om strategien.

Det hevdes at et godt organisert screeningprogram kan redusere forekomsten av livmorhalskreft med 80 % (1). Vi kjenner ikke eksakt effekten av dagens program, siden vi ikke vet hva insidensen hadde vært i dag uten programmet. Insidensen av livmorhalskreft i perioden 2000–04 var om lag halvparten av insidensen i 1970–74. Vi antar at den underliggende risikoen er større i dag enn den var den gang, det tilsier at den absolutte effekt av programmet er større enn 50 %. Vi mener at effekten i dag ikke er større enn at det er rom for forbedringer som gir 50 % reduksjon i forhold til 1990–94-nivået, som er målsettingen for programmet. Forholdene i naboland som Sverige og Finland tilsier også at målsettingen er oppnåelig. Forekomsten i disse landene er på et nivå som innebærer en oppfyllelse av den norske målsettingen (12).

Ett trekk ved utviklingen av livmorhalskreft i Norge er nedgangen i funn av stadium III og stadium IV av sykdommen i 1950-årene – lenge før en mulig effekt av et økende antall kvinner begynte å ta celleprøver. I Sverige har man påvist en liknende tendens ved hjelp av tidsserier som går mye lenger tilbake. Økt helseopplysning med oppfølging om årvåkenhet overfor symptomer og lavere terskel for å ta kontakt med lege i tilfelle symptomer i underlivet kan være noe av forklaringen (13). Vi tror dette også kan ha vært tilfellet i Norge.

Nye momenter er kommet til i forbindelse

med forebyggende arbeid mot livmorhalskreft. Det diskuteres om bruk av HPV-tester i oppfølging av spesielle former for celleforandringer og i primærscreening vil kunne forbedre screeningprogrammet (14, 15). Bruk av effektive HPV-vaksiner vil på lang sikt kunne bli en viktig del av forebyggingen. Men ennå i mange tiår vil man være avhengig av å forebygge livmorhalskreft ved hjelp av screening, og det må kontinuerlig arbeides for å opprettholde eller forbedre effektiviteten i denne.

**Oppgitte interessekonflikter:** Steinar Østerbø Thoresen har mottatt reisetilrette, forelesningshonorar og forskningsstøtte fra Merck/MSD og forelesningshonorar fra Roche. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Litteratur

1. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix cancer screening. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2005.
2. Norges offentlige utredninger. Masseundersøkelse for kreft i livmorhalsen. NOU 1987: 8. Oslo: Universitetsforlaget, 1987.
3. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1: 1247–9.
4. Faglig rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Kvalitetsmanual. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Oslo: Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, 2005.
5. Cancer in Norway 2005. Oslo: Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Cancer Research, 2006.
6. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II – the design and analysis of cohort studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 1987.
7. Anttila A, Pukkala E, Soderman B et al. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963–1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999; 83: 59–65.
8. Bray F, Loos AH, McCarron P et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 677–86.
9. Schiffman MH, Hildesheim A. Cervical cancer. I: Schottenfeld D, Fraumeni JF jr., red. *Cancer epidemiology and prevention*. 3. utg. New York: Oxford University Press, 2006: 1044–67.
10. 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: 86–91.
11. Tverdal A, Nelson E. Dødeligheten i Norge av forskjellige årsaker 1951–98. SHUS-rapport nr. 3/2001. Oslo: Statens helseundersøkelser, 2001.
12. Engholm G, Storm HH, Ferlay J et al. NORDCAN: Cancer incidence and mortality in the Nordic countries. Version 2.2. (2.2.). København: Danish Cancer Society, 2006.
13. Ponten J, Adami HO, Bergstrom R et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995; 60: 1–26.
14. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ et al. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): S78–S89.
15. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G et al. Chapter 10: new dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): S90–S97.

Manuskriptet ble mottatt 2.7. 2007 og godkjent 16.12. 2007. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.