

Screening för livmoderhalscancer

Rekommendation och bedömningsunderlag

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se

ISBN 978-91-7555-322-1
Artikelnummer 2015-6-39

Publicerad www.socialstyrelsen.se, juni 2015

Förord

Under senare år har det tillkommit ny forskning om livmoderhalscancer samt om olika analysmetoder för att upptäcka ökad risk för cellförändringar i livmoderhalsen. Det finns därför behov av att se över nuvarande screeningprogram för livmoderhalscancer och utvärdera om det finns mer effektiva metoder för att upptäcka fler förstadier till sjukdomen.

I denna rapport ger Socialstyrelsen en rekommendation och ett bedömningsunderlag för ett nationellt screeningprogram för livmoderhalscancer. Syftet med rekommendationen är att färre kvinnor ska insjukna i sjukdomen. Syftet är också nå en nationell samordning och samsyn när det gäller screening för livmoderhalscancer samt att stimulera användandet av vetenskapligt utvärderade och effektiva åtgärder inom detta område. Målet med en rekommendation på nationell nivå är att främja en god och jämlik vård för befolkningen. Rekommendationen riktar sig till beslutsfattare, verksamhetsledningar och yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården.

Socialstyrelsens rekommendationer om screeningprogram utgår från myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram. Till rekommendationerna hör även indikatorer för att möjliggöra utvärderingar av screeningprogrammen på nationell nivå.

Sjukvårdsregionerna, berörda intresseorganisationer och andra har lämnat värdefulla synpunkter på remissversionen av rekommendationen om nationellt screeningprogram för livmoderhalscancer. Socialstyrelsen har beaktat synpunkterna innan vi slutgiltigt har tagit ställning till den aktuella rekommendationen.

Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunskande har deltagit i detta arbete.

Taina Bäckström
Ställföreträdande generaldirektör

Innehåll

| | |
|---|----|
| Förord | 3 |
| Sammanfattning | 7 |
| Inledning | 8 |
| Screening för livmoderhalscancer hittills | 8 |
| Testmetoder | 9 |
| Sjukdomsutveckling och cancertyper | 9 |
| Rekommendation om screeningprogram | 10 |
| Motivering till rekommendation | 10 |
| Konsekvenser | 12 |
| Beskrivning av screeningprogrammet | 14 |
| Bedömning av screeningprogram | 15 |
| Bedömningskriterier med slutsatser | 15 |
| Referenser | 30 |
| Projektorganisation | 31 |
| Bilaga 1. Bedömningskriterier | 35 |

Sammanfattning

Sedan slutet av 1960-talet har hälso- och sjukvården erbjudit kvinnor i Sverige screening för livmoderhalscancer. Åtgärden är viktig för att motverka förtida död i sjukdomen.

Under senare år har det tillkommit ny forskning om livmoderhalscancer samt om de analysmetoder som finns för att upptäcka ökad risk för cellförändringar. Socialstyrelsen har därför bedömt att det finns ett behov av att utvärdera nuvarande screeningprogram för livmoderhalscancer samt ge en nationell rekommendation utifrån den samlade kunskap som finns på området i dag. Socialstyrelsens utvärdering har utgått från myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp olika typer av screeningprogram.

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården i enlighet med befintligt screeningprogram fortsätta att erbjuda screening för livmoderhalscancer med cellprovtagning och analys för cytologi för kvinnor i åldern 23–29 år. Från 30 år rekommenderas dock cellprovtagning med analys för humant papillomvirus (HPV), vilket innebär en förändrad analysmetod jämfört med nuvarande program. Dessutom bör den övre åldersgränsen höjas från 60 till 64 år.

HPV är i dag den främsta orsaken till cellförändringar hos kvinnor. Rekommenderat screeningprogram med HPV-test medför därför en bättre cancerförebyggande effekt än nuvarande program, som enbart inkluderar analys för cytologi.

Socialstyrelsens samlade bedömning är att programmet kommer att resultera i hälsovinster. Detta som en effekt av att fler förstadier till livmoderhalscancer upptäcks, vilket leder till att färre kvinnor insjuknar i sjukdomen.

Socialstyrelsen bedömer att den organisation som redan finns inom hälso- och sjukvården i dag för nuvarande screeningprogram till stora delar kommer att kunna användas även för rekommenderat program. En bidragande orsak är att själva provtagningen kommer att genomföras på samma sätt, och att cytologisk analys även fortsättningsvis kommer att användas som en del i programmet. Myndighetens bedömning är därmed att det finns goda förutsättningarna för att en övergång till det rekommenderade screeningprogrammet ska kunna ske smidigt. Samtidigt bedöms övergången till det rekommenderade programmet initialt att kräva satsningar för exempelvis utbildning av vårdpersonal och informationsinsatser.

Inledning

Det har under senare år kommit ny forskning om livmoderhalscancer och om sätt att konstatera ökad risk för cellförändringar. Det har därför funnits ett behov av att se över det nuvarande screeningprogrammet för livmoderhalscancer samt att ta fram en nationell rekommendation utifrån den samlade kunskap som finns på området i dag.

För att på ett systematiskt sätt kunna bedöma, införa och följa upp screeningprogram har Socialstyrelsen tagit fram en modell för detta arbete. Modellen är utvecklad för att kunna tillämpas oavsett vilket tillstånd ett screeningprogram avser upptäcka och åtgärda. Screeningmodellen består av 15 bedömningskriterier som ska vara uppfyllda för att ett program ska rekommenderas, se bilaga 1. På Socialstyrelsens webbplats finns mer information om modellen samt om hur myndigheten tar fram rekommendationer om screening.

Underlag till aktuell rekommendation finns i bilagorna *Screening för livmoderhalscancer med HPV-test – en systematisk litteraturöversikt* [1], *Värdet av populationsbaserad screening för livmoderhalscancer – hälsoekonomisk analys* och *Screening för livmoderhalscancer – indikatorer och bakgrundsmått*. Samtliga dokument finns att ladda ner från www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

Screening för livmoderhalscancer hittills

Sedan slutet av 1960-talet har kvinnor i Sverige erbjudits screening för livmoderhalscancer. Från 1990-talet har kvinnor i åldern 23–60 år regelbundet blivit kallade till undersökning av cellförändringar i livmoderhalsen enligt det program som fortfarande erbjuds i dag. Kvinnor mellan 23–50 år har erbjudits provtagning vart tredje år, och därefter vart femte år. Tack vare screeningprogrammet är det en betydligt mindre andel kvinnor som fått en invasiv livmoderhalscancer, jämfört med tidigare.

År 2013 togs totalt nästan 684 000 vaginala cellprov i Sverige, varav 75 240 prover var ofullständiga. Cirka 55 000 visade på någon form av cellförändringar. Tabell 1 visar antalet upptäckta fall av livmoderhalscancer samt antal döda i sjukdomen i Sverige under fyra olika årtal från och med 1960 [1].

Tabell 1. Incidens för och antal döda i livmoderhalscancer i Sverige

| År | Antalet upptäckta fall | Antal döda |
|------|------------------------|------------|
| 1960 | 783 | 325 |
| 1965 | 973 | 319 |
| 2000 | 446 | 171 |
| 2012 | 484 | 139 |

Effekten av screeningprogrammet har utvärderats i ett flertal undersökningar och påvisats ha en stor inverkan på insjuknande och förtida död i livmoderhalscancer. I dag upptäcks strax under 500 nya fall av livmoderhalscancer per år, vilket uppskattningsvis (utan hänsyn taget till ökade riskfaktorer sedan

1950-talet, till exempel sexualbeteenden) innebära att man undviker upp till 1 500 fall av cancer per år med screeningen.

Ett högt deltagande i screening är en förutsättning för att hälsovinster ska kunna uppnås. Täckningsgraden (den andel kvinnor som någon gång lämnar ett prov inom ett visst screeningintervall med 0,5 års marginal) för cellprovtagning har under de senaste 10 åren varit relativt oförändrad med ett riksgenomsnitt år 2013 på 80 procent. Däremot varierar täckningsgraden mellan olika län. Tretton län redovisade 2013 en täckningsgrad över rikssnittet, medan nio län låg under. Variationen i täckningsgrad mellan landstingen sträcker sig från att vara omkring 90 procent på vissa håll i landet ner till mindre än 70 procent [2].

Testmetoder

Den testmetod som har använts för screening för livmoderhalscancer hittills är cellprov som analyseras med cytologi. Cellprov är ett prov från lätt lös-gjorda celler i det yttersta slemhinnelagret. Cytologisk analys av provet innebär att man tittar på cellerna i provet med mikroskop för att bedöma om de har ett avvikande utseende eller är normala.

På senare år har det kommit ny forskning om livmoderhalscancer. Den har framför allt handlat om mer effektiva testmetoder för att upptäcka förstadier till livmoderhalscancer, såsom så kallade HPV-test som visar förekomsten av humant papillomvirus. Ett sätt att undersöka om kvinnan bär på viruset är med HPV-test som genomförs på ett vätskebaserat cellprov.

HPV är sexuellt överförbart och den främsta orsaken till livmoderhalscancer. Det finns olika typer av viruset som har olika egenskaper. En HPV-infektion kan orsaka cellförändringar, och i förlängningen livmoderhalscancer om den blir långvarig och inte läker ut. En stor andel yngre kvinnor har dock virusinfektionen utan att den orsakar cellförändringar, och infektionen läker ofta av sig själv.

Sjukdomsutveckling och cancertyper

Livmoderhalscancer föregås av olika faser av cellförändringar som utvecklas under lång tid. Cellförändringar som innebär ökad risk för utveckling till cancer benämns dysplasi eller CIN (från engelskans ”cervical intraepithelial neoplasia”). Dysplasi kan vara av olika svårighetsgrad och definierar utvecklingen från lätt, medelsvår till svår, vilket motsvaras av CIN 1, 2 och 3. Dysplasier behöver inte utvecklas till cancer utan kan återgå till normal cellbild, men ju högre grad av avvikelse desto mindre är möjligheten till spontan utläkning. När starkt avvikande celler inte bara återfinns i slemhinnan utan även tränger in i närliggande vävnad benämns tillståndet invasiv cancer.

Det finns främst två typer av livmoderhalscancer: skivepitelcancer och adenocarcinom (körtelcellscancer). Skivepitelcancer är den vanligaste typen. Adenocarcinom är mer ovanligt men är även svårare att upptäcka med nuvarande screeningmetod. Andelen fall av skivepitelcancer har minskat avsevärt med cellprov för cytologi samtidigt som adenocarcinom har ökat. Eftersom adenocarcinom inte har samma typ av förstadier som skivepitelcancer har analys för HPV bättre förmåga att förebygga denna cancerform.

Rekommendation om screeningprogram

Rekommendation

Hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för livmoderhalscancer med

- cellprovtagning med analys för cytologi vart tredje år till kvinnor i åldern 23–29 år
- cellprovtagning med analys för HPV vart tredje år till kvinnor i åldern 30–49 år samt en kompletterande analys även för cytologi för kvinnor som är cirka 41 år
- cellprovtagning med analys för HPV vart sjunde år till kvinnor i åldern 50–64 år.

Motivering till rekommendation

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda screening för livmoderhalscancer med cellprovtagning och analys för cytologi för kvinnor i åldern 23–29 år. Från 30 år rekommenderas dock cellprovtagning med analys för humant papillomvirus (HPV). Dessutom bör den övre åldersgränsen höjas från 60 till 64 år. Avgörande för rekommendationen är att ett screeningprogram med analys för dels cytologi, dels HPV, minskar sjuklighet och förtida död i livmoderhalscancer. En förutsättning för det rekommenderade screeningprogrammet är att cellprovtagningen sker med vätskebaserad teknik, vilket möjliggör analys av både HPV och cytologi på samma prov.

Med cellprov för att analysera HPV kan fler fall upptäckas i ett tidigare skede, jämfört med analys av enbart cytologi. Infektioner som skulle kunna utvecklas till cellförändringar eller cancer hittas med större säkerhet med HPV. Med det rekommenderade screeningprogrammet går det att konstatera uppskattningsvis ytterligare cirka 1 000 fall av medelsvåra till svåra dysplasier (CIN 2–3), det vill säga cellförändringar som innebär ökad risk för utveckling av cancer, jämfört med befintliga program. Socialstyrelsens hälsoekonomiska analys visar även att programmet medför 60 färre cancerdiagnoser – och att ytterligare drygt 30 liv kan räddas – per år.

Screening med cellprov för HPV ger hälsovinster jämfört med nuvarande screeningprogram som enbart är cytologibaserat. Rekommenderat screeningprogram ger hälsovinster på grund av att färre personer diagnostiseras med livmoderhalscancer. Samtidigt är det färre som avlider till följd av att fler förstadier till sjukdomen upptäcks och kan behandlas.

Cellprov med analys för cytologi för kvinnor 23–29 år

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda kvinnor 23–29 år screening för livmoderhalscancer med cellprovtagning med analys för cytologi. Avgörande för rekommendationen är att det inte finns något vetenskapligt stöd för att cellprov för HPV är en mer effektiv testmetod än cellprov för cytologi i denna åldersgrupp. Dessutom är andelen kvinnor i åldern 23–29 år som bär på HPV mycket hög. Det finns därmed en risk för överdiagnostik om HPV-test används för denna grupp. Detta kan exempelvis medföra ytterligare undersökningar som inte är nödvändiga samt sänkt livskvalitet till följd av oro hos kvinnorna.

Vidare är HPV-infektioner också oftast självläkande för personer under 30 år och behöver inte få några negativa konsekvenser. Det är därför inte ändamålsenligt att testa denna grupp för HPV, för att sedan gå vidare med undersökning av eventuella cellförändringar.

Provtagning bör erbjudas vart tredje år för kvinnor i åldern 23–29 år.

Cellprov med analys för HPV för kvinnor 30–49 år

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda kvinnor 30–49 år screening för livmoderhalscancer med cellprovtagning med analys för HPV. Avgörande för rekommendationen är att HPV-test har en ökad cancerförebyggande effekt (jämfört med primär cytologisk analys), under förutsättning att positiva HPV-test följs upp med en cytologisk analys av eventuella cellförändringar.

Provtagning bör erbjudas vart tredje år för kvinnor i åldern 30–49 år. Det rekommenderade screeningprogrammet bör därmed behålla ett screeningintervall om tre år för kvinnor under 50 år. Syftet med att behålla ett intervall på tre år i det rekommenderade programmet är att det ökar den cancerförebyggande effekten av screeningen. Genom att utöka intervallen till exempel fem år så skulle programmet inte bidra till samma förbättrade effekt jämfört med befintligt screeningprogram.

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör även de kvinnor som kallas vid cirka 41 år primärt analyseras för både HPV och cytologi. Detta för att säkerställa att samtliga cellförändringar upptäcks, även i de få fall som kan uppstå utan en aktiv HPV-infektion.

Cellprov med analys för HPV för kvinnor 50–64 år

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda kvinnor 50–64 år screening för livmoderhalscancer med cellprovtagning med analys för HPV. Avgörande för rekommendationen är att, liksom för kvinnor i åldern 30–49 år, har cellprov med analys för HPV en ökad cancerförebyggande effekt i denna åldersgrupp (jämfört med primär cytologisk analys). Även här är det en förutsättning att positiva HPV-test följs upp med en cytologisk analys av eventuella cellförändringar.

Studier har visat att screening för livmoderhalscancer har en cancerförebyggande effekt även för kvinnor äldre än 60 år. Detta motiverar en höjning av den övre åldersgränsen för screening, från 60 till 64 år. Tillgängliga data talar för att HPV-test har bättre effekt än cytologi också i dessa åldrar, och därför rekommenderar Socialstyrelsen cellprov för HPV även för kvinnor över 60 år.

Provtagning bör erbjudas vart sjunde år för kvinnor i åldern 50–64 år. Eftersom det är mindre vanligt med livmoderhalscancer och cellförändringar för kvinnor över 50 år behövs också mindre täta provtagningsstillfällen. Dessutom har resultatet av ett HPV-test längre varaktighet jämfört med cytologisk analys, vilket också motiverar ett längre tidsintervall för denna grupp.

Bedömningen visar på fördelar trots vissa kunskapsluckor

Socialstyrelsens samlade bedömning av det rekommenderade screeningprogrammet visar på fördelar jämfört med nuvarande program. Myndigheten anser dock att 2 av 15 kriterier inte är helt uppfyllda i nuläget, enligt myndighetens modell för att bedöma screeningprogram (se beskrivning av kriterierna i bilaga 1). Det är dels kriterium 7 om acceptans av testmetoden, dels kriterium 8 om acceptans av åtgärder vid de olika tillstånden. I dagsläget saknas vetenskapligt underlag för dessa bedömningskriterier eftersom ett nationellt screeningprogram med primärtest av HPV inte är etablerat ännu.

Att dessa kriterier inte uppfylls motiverar dock inte en annan rekommendation. Det eftersom både testmetoden och aktuella åtgärder vid de olika tillstånden bedöms kunna accepteras av avsedd population genom en ändamålsenlig och tillgänglig information om HPV och HPV-analys. Socialstyrelsen bedömer dessutom att acceptansen av HPV-test kommer att underlättas av att provtagningen genomförs på samma sätt som i nuvarande program. Även de åtgärder som vidtas vid avvikande provresultat har likheter mellan programmen.

Fler forskningsinsatser på området kan öka förutsättningarna för att aktuella kriterier ska uppfyllas, vilket också möjliggörs av att det rekommenderade screeningprogrammet införs. Pågående studier om HPV-test och införande av HPV-baserad screeningprogram i andra länder kan också bidra till mer kunskap framöver.

Konsekvenser

Ekonomiska konsekvenser

Det rekommenderade screeningprogrammet med cellprov för cytologi och HPV är kostnadsbesparande ur ett samhällsperspektiv på grund av större hälsovinster i form av färre fall av livmoderhalscancer, en minskad cancerdödlighet och färre sjukskrivningar. Detta i jämförelse med nuvarande program med enbart cytologiska test. Besparingen för samhället på cirka 4 miljoner kronor per år motsvarar enbart cirka 0,5 procent av samhällets totala kostnader för programmet med efterföljande undersökningar och behandlingar.

För hälso- och sjukvården kommer det rekommenderade programmet att medföra ökade kostnader på drygt 5 miljoner kronor per år, till exempel för att genomföra fler kolposkopier och behandlingar av upptäckta dysplasier. Även här är kostnadsökningen relativt liten då den enbart motsvarar cirka 1 procent av hälso- och sjukvårdens totala kostnader för nuvarande program med efterföljande undersökningar och behandlingar.

Initialt kommer övergången till HPV-test vid flertalet provtagningstillfällen även innebära ökade kostnader och kräva satsningar för att bland annat utbilda vårdpersonal, utforma en kommunikationsplan samt justera aktuella it-system enligt det rekommenderade programmet.

Organisatoriska konsekvenser

Enligt Socialstyrelsens bedömning kan stora delar av de rutiner och den organisation som har byggts upp i befintligt program användas även i det rekommenderade programmet. En förutsättning för att nå en jämlik och likvärdig screening av livmoderhalscancer i hela landet är dock att hälso- och sjukvårdens huvudmän samverkar kring införandet av det rekommenderade screeningprogrammet.

Det är bland annat centralt att nödvändig infrastruktur är på plats innan en övergång till det nya screeningprogrammet sker. Till exempel behöver aktuella it-system utvecklas och justeras för att kunna hantera inbjudningar och uppföljande undersökningar. Vidare behöver inrapporteringen till kvalitetsregistret av samtliga prover och provtyper fungera. Dessutom behövs en kommunikationsplan för att se till att aktuell population får ändamålsenlig, kvalitetssäkrad och nationellt likvärdig information om screeningprogrammet och om de delar och åtgärder som ingår.

Utöver det är det viktigt att hälso- och sjukvårdens huvudmän tar fram ett nationellt vårdprogram i syfte att bland annat stödja hälso- och sjukvårdspersonal att på ett likartat sätt hantera de markörer, cellförändringar och fall av livmoderhalscancer som upptäcks genom screening. Detta kan också innebära en kvalitetssäkring av de primära vårdinsatserna. Regionala cancercentrum har gett i uppdrag åt Nationella arbetsgrupp för cervixcancerprevention att utarbeta ett vårdprogram för livmoderhalscancerscreening.

Hälso- och sjukvården i Sverige erbjuder i dag ett screeningprogram med cellprov om sammantaget 12 provtagningstillfällen för varje kvinna. Socialstyrelsens rekommendation innebär lika många provtagningstillfällen som i dag, trots att kvinnor upp till 64 år bör erbjudas provtagning (i stället för upp till 60 år, som har gällt hittills). Det beror på att tidsintervallet för kvinnor över 50 har ökats, från vart femte till vart sjunde år.

Själva provtagningen för att analysera HPV är densamma som provtagningen för cytologi, så större delen av den existerande vårdkedjan och infrastrukturen går att behålla. Däremot kommer antalet cytologiska test för att upptäcka livmoderhalscancer att minska avsevärt när HPV-test ersätter primär cytologi vid 8 av 12 provtagningstillfällen.

Cytologin kommer även framöver att ha en central roll i screeningprogrammet. Förutom att vara metod för primärscreening för de yngre kvinnorna kommer alla positiva HPV-test analyseras med uppföljande analys med cytologi. Även framöver är det därför viktigt att upprätthålla en hög kompetens inom cytologi. Därtill kommer behovet av kompetens inom virologi att öka till följd av analyser av HPV-test. Det kommer att påverka hälso- och sjukvårdens organisation när det gäller laboratorier och personal.

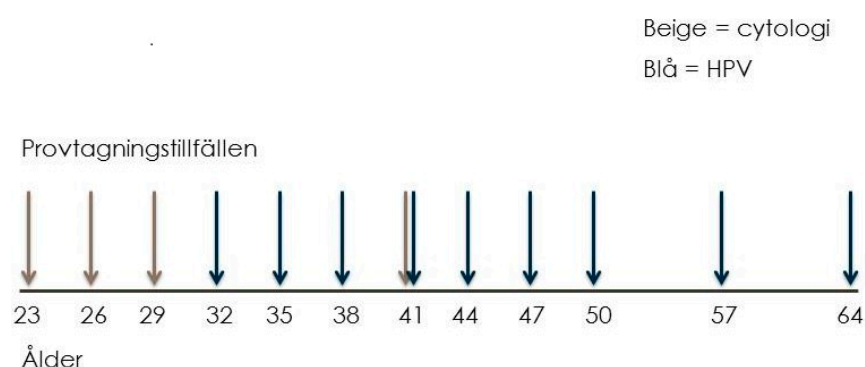
Det rekommenderade screeningprogrammet kommer medföra att hälso- och sjukvården upptäcker fler potentiella cellförändringar som behöver följas upp med kolposkopi. Kolposkopi är en gynekologisk undersökning av misstänkta avvikelser med ett mikroskopliknande instrument. Belastningen på

gynekologerna kommer därmed bli något större än tidigare, vilket kan påverka hälso- och sjukvårdens organisation.

Beskrivning av screeningprogrammet

Screeningprogrammet innebär att alla kvinnor i åldern 23–64 år erbjuds cellprov för cytologi eller HPV med 3–7 års intervall, med avsikt att upptäcka markörer för att utveckla livmoderhalscancer, förstadier för livmoderhalscancer eller livmoderhalscancer. Programmet innebär sammanlagt 12 provtagningstillfällen, det vill säga vid 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 57 respektive 64 år.

Bild 1. Provtagningsstillfällena och typ av analys beroende på ålder



Det rekommenderade screeningprogrammet förutsätter att cellproverna tas med vätskebaserad teknik. Med den metoden går det att analysera både HPV och cytologi på samma prov. Det är dessutom möjligt att spara ett cellprov för att göra fler analyser på det.

Socialstyrelsens rekommendation innebär att typen av analys för cellprovet (HPV eller cytologi) bör avgöras utifrån åldersgrupp. Det innebär att kvinnor i åldern 23–29 år bör testas med cellprov för cytologi. För hälso- och sjukvården betyder det att dessa kvinnor bör erbjudas samma testmetod som tidigare, och med samma intervall för återbesök (det vill säga vart tredje år).

Cellprov för HPV bör erbjudas till kvinnor i åldern 30–49 år vart tredje år och till kvinnor i åldern 50–64 år vart sjunde år. De cellprov som är positiva för HPV – det vill säga som har en markör för utveckling av livmoderhalscancer – följs upp med en cytologisk analys. De som då har cytologiska förändringar följs upp med en gynekologisk utredning (kolposkopi) för eventuella dysplasier.

Utöver detta innebär Socialstyrelsens rekommendation att de kvinnor som kallas vid cirka 41 år primärt bör analyseras för *både* HPV och cytologi. Detta för att säkerställa att screeningprogrammet upptäcker även de få fall av cellförändringar som kan uppstå utan en aktiv HPV-infektion. Detta rekommenderas även som en kvalitetskontroll av programmet. Beroende av vad framtida utvärderingar av programmet visar, bör denna kompletterande analys för cytologi kvarstå som en permanent del av programmet eller avvecklas. Socialstyrelsen planerar en utvärdering av det rekommenderade screeningprogrammet inklusive den kompletterande analysen för cytologi om cirka 5 år.

Bedömning av screeningprogram

Bedömningskriterier med slutsatser

Detta kapitel presenterar slutsatser och summerade underlag för de kriterier som screeningprogrammet bedöms utifrån. Slutsatserna är baserade på gruppnivå och utgår från bästa tillgängliga kunskap.

Bedömningen av kriterium 1–11 utgår från det vetenskapliga underlag som redovisas i bilagan *Screening för livmoderhalscancer med HPV-test – en systematisk litteraturöversikt* [1]. Bedömningen av kriterium 12–15 utgår från underlag som sammanställts av sakkunniga inom området.

1. Livmoderhalscancer är ett viktigt hälsoproblem

Livmoderhalscancer är en sjukdom som är dödlig om den inte upptäcks och behandlas i tid. Behandling av avancerade stadier ger vanligen svåra bieffekter och även behandling av tidiga stadier kan innebära att kvinnan blir infertil som en följd av att livmodern opereras bort.

Utan screening vore livmoderhalscancer en vanlig sjukdom. Andelen som insjuknar och dör i sjukdomen har minskat dramatiskt sedan screening infördes från 1967, trots att de kända riskfaktorerna för livmoderhalscancer har ökat sedan dess. Även epidemiologiska modelleringar visar att sjukdomen skulle vara betydligt vanligare nu än när insjuknandefrekvensen var som störst på 1960-talet utan screening. I stora delar av världen har få kvinnor skydd av screening, och där är livmoderhalscancer den vanligaste eller näst vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. I Sverige återfinns dock cancerformen långt ned på listan med cancer som enbart drabbar kvinnor, vilket beror på det befintliga screeningprogrammet. Screeningen har också lett till att de cancerfall som fortfarande uppstår upptäcks i tidigare stadier och därigenom kan behandlas med bättre prognos och färre biverkningar. Kvinnan kan också oftare behålla möjligheten att bli gravid och föda barn.

Trots det pågående screeningprogrammet upptäcktes 484 fall av invasiv livmoderhalscancer 2012, och samma år avled 139 kvinnor till följd av sjukdomen i Sverige. Livmoderhalscancer bedöms därför vara ett viktigt hälsoproblem, och screening nödvändigt för att undvika upp till 1 500 dödsfall per år. Vikten av screening för livmoderhalscancer påvisas även av att risken att dö till följd av livmoderhalscancer är större hos kvinnor som inte deltar i screeningprogrammet eller endast deltar sporadiskt.

2. Livmoderhalscancers naturalförlopp är känt

Naturalförloppet för livmoderhalscancer har varit föremål för omfattande forskning och är känt. Forskningen har också identifierat förstadier till livmoderhalscancer, vilket har möjliggjort screeningen. Den grundläggande förutsättningen för att utveckla livmoderhalscancer är infektion med humant papillomvirus (HPV), vilket Harald zur Hausen påvisade 1983 och fick Nobelpris för 2008. Upptäckten har bidragit till större kunskap om orsakerna till livmoderhalscancer och kopplingen mellan olika HPV och de olika cancer typerna. Det finns ett stort antal typer av HPV som medför olika stor risk för

cancerutveckling. Den omfattande forskningen inom området har lett till nya metoder för att bekämpa cancer, till exempel vaccin mot infektionen.

Trots det kartlagda naturalförloppet finns det fortfarande vissa frågor som rör tillståndet. Forskningen saknar exempelvis entydiga svar på frågan om varför bara vissa kvinnor med HPV-infektion, som är en mycket vanlig infektion, utvecklar höggradiga cellförändringar och cancer.

Naturalförloppet för adenocarcinom (körtelcellscancer) är mindre väl kartlagt än för skivepitelcancer. Men det står klart att även körtelcellscancer, som är en mer ovanlig variant av livmoderhalscancer, i de flesta fall är orsakad av HPV. Det har lett till både primärprevention med vaccin och sekundärprevention via HPV-testning.

3. Livmoderhalscancer har en symtomfri fas som går att upptäcka

Det finns tydliga förstadier till livmoderhalscancer i form av symtomfria cellförändringar i livmoderhalsen som går att upptäcka innan en invasiv cancer utvecklas. När cancer ger symtom sker det vanligen först som blödningar, och senare smärtor och rubbningar av urinblåsans funktion. Sjukdomen är då vanligen i ett avancerat stadium och prognosen är relativt dålig.

Den första tillämpningen av cellprover för cytologi kom i början av 1950-talet och byggde på förmågan att hitta livmoderhalscancer i tidigt stadium, innan kvinnan hade några symtom. Redan några år senare förstod man att cancerliknande förändringar i slemhinnan också kunde hittas innan cancer hade utvecklats. Den symtomfria fasen försköts på så sätt till ett preinvasivt stadium.

Dysplasier påvisas med ett cellprov för cytologi, som är ett prov från lätt lösgjorda celler i det yttersta slemhinneområdet. Detta är alltså grunden till att screeningprogrammen har kunnat förebygga att människor dör i livmoderhalscancer, men också hindra de flesta från att insjukna i sjukdomen. Den symtomfria fasen går alltså i hög grad att upptäcka, och detta beror också på att den är lång. I vanliga fall tar det minst 10 år innan en höggradig dysplasi (CIN 3) har utvecklats till cancer.

4. Det finns lämpliga testmetoder

Socialstyrelsen bedömer att en lämplig testmetod för screening av livmoderhalscancer är vätskebaserat cellprov med analys för cytologi för kvinnor under 30 år respektive med analys för HPV för kvinnor över 30 år. Cytologisk analys rekommenderas därmed att även i fortsättningen som testmetod för kvinnor under 30 år.

För att HPV-testet ska vara lämpligt behöver det hålla god kvalitet. Socialstyrelsen ser därför ett behov av att testprestandan är likartad i hela landet och att de laboratorier som genomför analyserna är ackrediterade och att testerna är validerade. De cellprov som är HPV-positiva – det vill säga som har en markör för utveckling av livmoderhalscancer – behöver dessutom följas upp med en cytologisk analys för att bedöma den fortsatta utredningen.

Kriteriet att det finns lämpliga testmetoder är särskilt betydelsefullt för att bedöma det aktuella screeningprogrammet. Kriteriet behandlar dock endast den tekniska prestandan av cytologi och HPV-test som primär screeningme-

tod. Acceptansen av testet i befolkningen och tänkbara negativa effekter värderas under kriterium 7 respektive 9.

Cytologi

Cellprov för cytologi som screeningmetod granskas endast som en jämförelse med HPV-test inom detta uppdrag. Vaginal cytologi är en metod som baserar sig på att manuellt granska och klassificera mikroskopipreparat.

Många studier har visat skillnader i bedömning mellan olika undersökare (interindividuella skillnader) liksom skillnader när samma undersökare tittat på samma preparat vid olika tillfällen (intraindividuell skillnader). Det finns automatiserad bildtolkning men den metoden har ingen framträdande roll i Sverige. I den internationella litteratur som ingår i det vetenskapliga underlaget (se bilagan *Screening för livmoderhalscancer med HPV-test – en systematisk litteraturöversikt*) framkommer mycket stora kvalitetsvariationer inom cytologi. I Sverige är kvaliteten vid internationella jämförelser genomgående hög, men trots många års arbete med kvalitetssäkring och standardisering är variationerna relativt stora även inom landet.

De flesta analyser görs av cytodiagnostiker vid cytologiska laboratorier. Många laboratorier har dock rekryteringssvårigheter, och stora pensionsavgångar pågår och väntas fortsätta under de närmaste åren samtidigt som få utbildas inom området.

HPV-test

HPV-testets styrka är att det har en högre sensitivitet och mer jämn kvalitet jämfört med cytologi. Den höga sensitiviteten gör det mycket osannolikt att en kvinna som har ett negativt prov (HPV-negativ) ska ha en höggradig cellförändring eller cancer (CIN 2+). Testet har alltså ett högt negativt prediktivt värde (NPV). Dessvärre åtföljs ett högt NPV av ett lågt positivt prediktivt värde (PPV) och låg specificitet även när det gäller HPV-tester. Det innebär i detta sammanhang att ett positivt test (HPV-positiv) sällan betyder att personen har höggradiga cellförändringar. Detta måste kompenseras av att man gör andra test för att finna de kvinnor som har störst risk att vara bärare av CIN 2+, innan de med positivt provsvar remitteras till en klinisk undersökning (såsom kolposkopi). Ett positivt HPV-test behöver alltså följas upp med till exempel cytologisk analys för att undersöka om det finns cellförändringar som kan föranleda uppföljande undersökning.

Under bedömningskriterium 9 behandlas hur den lägre specificiteten hos HPV-test kan hanteras. Det kan göras genom att kvinnor som är positiva för HPV, men har ett normalt cellprov, följs upp först efter tre år. Bedömningen är att screeningskyddet inte påverkas nämnvärt samt att ökningen av kolposkopiundersökningar är hanterbar för hälso- och sjukvården.

De randomiserade studierna i det vetenskapliga underlaget är helt baserade på att HPV-positiva kvinnor undersöks med cytologi (triage med cytologi). För att avgöra testets lämplighet måste man därför bedöma både cellprovtagning med analys för HPV, och eventuell uppföljning med analys för cellförändringar.

I Sverige i dag har nästintill alla landsting infört analys med så kallad vätskebaserad cytologi. Det innebär att ett prov från kvinnans livmoderhals slammas upp i en särskild vätska. Från denna vätska går det att både framställa ett cellprov på ett glas för mikroskopi och göra ett HPV-test. HPV-test

bedöms som ett lämpligt screeningtest, bland annat för att man kan göra uppföljande triage med cytologi utan att kalla in kvinnan för att ta ett nytt prov.

Även om HPV-test är standardiserade förekommer kvalitetsvariationer. Testen förutsätter tillgång till goda laboratorierutiner och virologisk kompetens. För att säkerställa hög kvalitet bör därför de laboratorier och tester som används för screening vara ackrediterade och likvärdiga över hela landet.

Bilden kompliceras av att det finns många olika HPV-tester på marknaden, och några universitetslaboratorier har dessutom egenutvecklade tester. De flesta är baserade på analys av DNA som kodar för höljet till viruspartiklarna, och de är mycket känsliga. Det finns dock HPV-tester som i studier inte har visat högre sensitivitet än cytologi. För att det fjärde kriteriet ska vara uppfyllt får känsligheten i testet inte understiga känsligheten i de tester som användes i de fyra stora randomiserade studierna som behandlas i det vetenskapliga underlaget (se bilagan *Screening för livmoderhalscancer med HPV-test – en systematisk litteraturöversikt*). En kravspecifikation för ett lämpligt HPV-test skulle med fördel kunna tas fram inom ramen för ett nationellt vårdprogram.

I de yngsta åldersgrupperna (kvinnor under 30 år) är HPV-test inte lämpligt som primär screeningmetod. Det beror på att det inte finns tillräckligt vetenskapligt underlag för närvarande, men också på att förekomsten av HPV i dessa åldrar är mycket hög. Att testa alla för HPV skulle innebära att en stor andel av kvinnor under 30 år skulle få information om att de bär på viruset, trots att detta sedan i stor utsträckning skulle läka ut utan att leda till cellförändringar i denna grupp. Det finns också en mycket liten grupp kvinnor som kan få cellförändringar utan en aktiv HPV-infektion. Cellförändringar hos dessa kvinnor upptäcks därför inte genom ett primärt HPV-test.

Hemtest för HPV har inte värderats inom ramen för denna genomgång. I dag finns inget vetenskapligt underlag i form av randomiserade studier för att värdera hemtest för HPV som primärscreening.

5. Det finns åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Screening leder till att även invasiv cancer ofta upptäcks innan sjukdomen ger symtom, främst för kvinnor i fertil ålder. Det finns stark evidens för att behandling av avvikande cellförändringar och dysplasier är fördelaktigt för patienten. Det minskar lidande och förtida död samt ökar möjligheterna att bevara fertiliteten. Dessutom finns behandlingsmetoder som är anpassade till varje stadium av cancerspridning i kroppen.

Det finns stor erfarenhet av och ett gediget forskningsunderlag om behandling av dysplasier. Evidensen påvisar att höggradiga cellförändringar ska avlägsnas, med undantag för i vissa fall av medelsvår dysplasi (CIN 2) hos unga kvinnor. Åtgärden är mycket effektiv för att förebygga insjuknande och förtida död i livmoderhalscancer. Risken för en kvinna med CIN3 att under resten av sin livstid utveckla invasiv cancer minskar med behandling från 30-50 procent till cirka 1 procent.

Vid upptäckt av dysplasier genomförs vanligtvis en kolposkopi, då det vid behov även går att ta biopsier från livmoderhalsen. Om resultatet av undersökningen visar sig vara allvarligt genomförs en konisering då slemhinnan och underliggande vävnad i det aktuella området tas bort. Behandlingen kan

genomförs med kniv, laser eller frysning. Det mest moderna verktyget är slynga som har flera fördelar jämfört med de äldre metoderna. Den tunna metallslyngan kan användas med lokalbedövning och underlättar att endast avsett område avlägsnas vilket leder till mindre biverkningar. Metoden medför även bra förutsättningar för möjligheten att analysera den vävnad som avlägsnas.

Nuvarande behandlingarna av dysplasi kan ge biverkningar. På kort sikt är de små – blödning och i ovanliga fall en infektion efter ingreppen. De kräver ytterst sällan sjukhusvård och ger i princip aldrig bestående men. På lite längre sikt finns en ökad risk för att föda för tidigt vid framtida graviditeter. Denna risk tycks vara liten, framför allt med moderna metoder för att avlägsna vävnad. Ett par aktuella studier från Storbritannien, som genomförts i verksamheter med rigorösa krav på professionell kompetens vid utredning och behandling, har inte kunnat visa någon ökad risk vid moderna behandlingar med begränsade resektioner av vävnad. Svenska studier saknas men studier i samtliga övriga nordiska länder har visat en viss ökad risk för att framtida förlossningar kommer tidigare i graviditeten. Möjligen finns därmed en liten riskökning som dock inte bör hindra behandling av dysplasi där sådan är motiverad. Behandling av dysplasier ställer dock krav på kvalitet i kolposkopi och åtgärder för att undvika överbehandling.

6. Screeningprogrammet minskar dödlighet och sjuklighet i livmoderhalscancer

Screening för cellförändringar och tidig upptäckt av livmoderhalscancer har bedrivits i Sverige och runt om i världen sedan 1960-talet. Det har visat sig förhindra tillståndet på ett effektivt sätt och därför har inga randomiserade studier genomförts (studier då en kontrollgrupp inte undersöks eller behandlas för att undersöka effekten av åtgärden i förhållande till ingen åtgärd). Som följd av detta finns det inga vetenskapliga randomiserade studier som visar att cellprov minskar sjukligheten och förtida död i livmoderhalscancer.

Omfattande vetenskaplig dokumentation visar trots detta att det nuvarande cytologibaserade screeningprogrammet har en god effekt när det gäller att sänka insjuknande och dödsfall i livmoderhalscancer. Det vetenskapliga underlaget har dock påvisat att HPV-test (med uppföljande cytologisk analys vid positivt test) har en högre sensitivitet för kvinnor över 30 år. Det talar för att HPV-test kan upptäcka fler cellförändringar och att fler kan få behandling, vilket bedöms leda till att sjukligheten och förtida död i livmoderhalscancer kan minska ytterligare.

HPV-testet har i studier genomgående visat en högre känslighet för att hitta dysplasier. Det finns till exempel en nyligen publicerad poolad analys av fyra randomiserade studier med minst 6 års uppföljning som entydigt visar att HPV-test ger ett bättre skydd mot insjuknande i livmoderhalscancer. Där emot finns ingen evidens för en förbättrad effekt av primär HPV-screening, jämfört med cytologi, för kvinnor under 30 års ålder.

Tillståndet kan utöver sjuklighet och förtida död också leda till funktionsnedsättning i form av infertilitet. I nuläget saknas evidens, men det är möjligt att HPV-test kan bidra till att fler kvinnor får en fertilitetssparande behandling. Det på grund av testets förmåga att tidigare upptäcka precancerösa förändringar och högre sensitivitet, som ger längre skyddseffekt.

7. Testmetoden och fortsatt handläggning bedöms kunna accepteras av avsedd population

Ännu är det inget land som har infört nationellt screeningprogram med HPV-test som primär testmetod. Det finns pågående studier men färdigställd evidens saknas för frågeställningen när det gäller acceptans. Socialstyrelsen bedömer dock att det finns faktorer som talar för att cellprovtagning med analys för HPV och fortsatt handläggning kan accepteras av avsedd population. Det underlag som finns i dag talar inte heller emot en rekommendation av programmet, men det är viktigt att bevaka deltagandet och ständigt sträva efter att nå så många som möjligt. Acceptans räknas i detta avseende som den faktiskt visade viljan hos befolkningen att delta i screeningprogrammet. (Negativa effekter av programmet i form av exempelvis oro, och som inte är direkt kopplade till acceptans, värderas under kriterium 9.)

I dagsläget är primär HPV-testning i ett verkligt screeningprogram bara infört som pilotstudier i vissa delar av Storbritannien, och inga data har redovisats. I Stockholms läns landsting pågår en studie med ett randomiserat införande av HPV-test i det screeningprogram som landstinget erbjuder, men ännu finns inga data om deltagandet. De randomiserade studier som ingår i det vetenskapliga underlaget för denna bedömning utgör inte heller något underlag för att bedöma detta kriterium, eftersom deltagarna inkluderas och randomiseras först när de har tackat ja till att testas. Det finns dock en norsk enkätstudie som undersöker om kvinnor hypotetiskt tror att de skulle delta i ett HPV-baserat program. Resultatet var positivt, men det är svårt att dra några slutsatser av resultatet eftersom enkätens svarsfrekvens var under 60 procent.

Högt deltagande i screeningprogram är en avgörande faktor för programets framgång, och i dag beror den låga dödligheten i livmoderhalscancer på att det nationella deltagandet i genomsnitt är relativt gott. Täckningsgraden i det befintliga cytologibaserade programmet är 80 procent, vilket är högt i internationella jämförelser. Täckningsgraden med intervall på 5,5 år är 91 procent. Det räcker dock med en liten minskning av deltagandet i ett framtida program som baseras på HPV-test för att gå miste om fördelarna med det förväntade ökade skyddet för dem som deltar. Därför är eventuella effekter på deltagandet mycket viktiga att uppmärksamma tidigt. Detta behöver också göras på detaljerad nivå för att se eventuella förändrade mönster för deltagandet i till exempel socioekonomiskt utsatta områden, och eventuellt sätta in åtgärder med till exempel informationsinsatser. För att säkerställa detta bör konkreta åtgärder för att stimulera deltagandet och uppnå en hög täckningsgrad nationellt därför ingå i ett nationellt vårdprogram.

Vidare är underlaget bristfälligt när det gäller acceptansen för att delta i uppföljningar som följd av ett positivt HPV-test. I de randomiserade studierna varierar detta stort. Uppföljningsfrekvensen var mycket hög i den svenska Swedescreen-studien, men då genomfördes också extraordinära insatser för att alla skulle följas upp.

Farhågorna är dock små att deltagandet skulle förändras på något avgörande sätt om primär HPV-testning införs, vare sig i screeningen eller i uppföljningen. Mycket tidiga och preliminära data från den pågående studien i Stockholm talar också för detta (Sven Törnberg, verksamhetsutvecklare scre-

ening, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland, personlig kontakt). En anledning kan vara att kännedomen om HPV och dess samband med livmoderhalscancer har ökat i Sverige under de senaste decennierna. Även HPV-vaccination har bidragit till ökad kunskap bland befolkningen. Ytterligare en faktor som talar för acceptans och deltagande i fortsatt behandling vid screening för livmoderhalscancer är att själva provtagningen även framöver kommer att gå till på samma sätt som i nuvarande program.

8. Åtgärder vid tillståndet är klarlagda och bedöms kunna accepteras av avsedd population

Åtgärder vid upptäckta cellförändringar inom ramen för nuvarande cytologiskt baserade screeningprogram finns kartlagda och har påvisats accepteras av avsedd population. Acceptansen av åtgärder vid HPV-baserad screening och infektioner med hög risk finns däremot inte kartlagt. Evidens saknas alltså för acceptans av det första steget och för uppföljningar vid konstaterad HPV, eftersom programmet inte har införts nationellt i något land. Socialstyrelsen bedömer dock att kriteriet kan uppfyllas genom exempelvis informationsinsatser, utbildning av vårdpersonal och utarbetat nationellt vårdprogram. Även för denna frågeställning är det avgörande att följa upp screeningprogrammet.

Socialstyrelsen bedömer att det är viktigt att hälso- och sjukvårdens huvudmän utarbetar ett vårdprogram för det rekommenderade screeningprogrammet, för att säkerställa ett nationellt likvärdigt och högkvalitativt screeningprogram som ger skydd mot precancerösa förändringar och livmoderhalscancer. Åtgärderna för de olika tillstånden bör vara fastställda i vårdprogrammet, vilket bedöms som särskilt angeläget eftersom det rekommenderade programmet innebär fler led av provtagning och möjliga behandlingar. För att motverka risken för regionala skillnader ser Socialstyrelsen fördelar med att ha ett nationellt vårdprogram på plats innan screeningprogrammet startar.

Det vetenskapliga underlaget visar god evidens för att kvinnor som är HPV-positiva men som vid en uppföljande analys med cytologi inte har cellförändringar kan vänta i tre år på ett nytt test, utan att löpa större risk för att utveckla cancer. Det är dock inte känt hur detta upplevs och accepteras av de berörda kvinnorna.

För de kvinnor som blir aktuella för vidare undersökningar eller behandling är det av stor betydelse att hälso- och sjukvårdens personal tydligt informerar om syftet med och vikten av åtgärderna. Det är också viktigt att kvinnor som är HPV-positiva men utan påvisade cellförändringar får kunskapsbaserad och anpassad information för att de ska kunna förstå och acceptera uppföljningsintervallet på tre år. Det kommer inte vara möjligt att utvärdera acceptansen innan det rekommenderade screeningprogrammet startar, men det är viktigt att förebygga oro hos denna grupp så långt som möjligt.

Det rekommenderade screeningprogrammet innebär samma uppföljning för kvinnor i alla åldrar som är HPV-positiva utan påvisade cellförändringar som för dem som är HPV-negativa (i åldergruppen 30-49 år, vart tredje år), vilket i sig kan avdramatisera ett besked om en HPV-infektion utan påvisade cellförändringar. Detta skulle kunna underlätta acceptansen och öka deltagandet.

9. Hälsovinster överväger de negativa effekterna av screeningprogrammet

Övervägande hälsovinster

Socialstyrelsen bedömer att det rekommenderade screeningprogrammet ger hälsovinster som överväger de negativa effekterna, genom att fler precancerösa förändringar och fler fall av invasiv cancer hittas tidigare i sjukdomsförloppet och färre kvinnor dör i förtid.

Förutsättningar för att hälsovinster ska överväga de negativa effekterna är att screeningprogrammet struktureras på följande vis:

- cellprovtagning med analys för cytologi vart tredje år till kvinnor i åldern 23–29 år
- cellprovtagning med analys för HPV vart tredje år till kvinnor i åldern 30–49 år samt en kompletterande analys även för cytologi för kvinnor som är cirka 41 år
- cellprovtagning med analys för HPV vart sjunde år till kvinnor i åldern 50–64 år (efter 50 år erbjuds då tre screeningtillfällen med sju års intervall)
- årlig ny inbjudan till icke deltagare
- cellprovtagningen görs med vätskebaserad teknik
- triage av HPV-positiva med cytologiskt prov
- cytologipositiva remitteras till kolposkopi
- cytologinegativa kvinnor i alla åldrar erbjuds nytt test med HPV efter tre år då HPV-positiva remitteras till kolposkopi.

De randomiserade studier som har gjorts bygger på testning vart tredje år, och man har följt effekten över två provtagningstillfällen. Det är i dessa studier som en minskning av cancerinsjukandet har observerats. Denna cancerpreventiva effekt minskar dock om screeningintervallen förlängs till exempelvis 5 år, då det skulle motsvara effekten av nuvarande program med cytologi. Detta talar för att intervallen i de yngre åldrarna inte ska vara längre än tre år.

Kvinnor över 50 års ålder screenas för närvarande vart femte år. Tidigare var det vart tredje år, men frekvensen i insjuknande i livmoderhalscancer har fortsatt att sjunka och är i åldrarna 50–70 år lägst av alla åldersgrupper över 30 år. Det är också en liten andel cellförändringar som hittas hos kvinnor i den åldern. I dessa åldrar kan screeningintervallen ökas något med HPV-testning, och ett prov kan tas vart sjunde år.

Det vetenskapliga underlaget visar att screening har en cancerförebyggande effekt även för kvinnor över 60 år, vilket motiverar en höjning av den övre åldergränsen till 64 år. Det innebär en faktisk höjning av den övre åldergränsen med 8–10 år jämfört med dagens program. Samtidigt är HPV-testets negativa prediktiva värde (det vill säga chansen att ett negativt resultat är riktigt) dubbelt så högt som för cytologin. Det gör i sin tur att resultatet har en längre varaktighet och den cancerpreventiva effekten kommer att förbättras betydligt i högre åldrar.

Det vetenskapliga underlaget innehåller inga data som ger anledning att ändra startåldern (23 år) för screening. Den föreslås därför vara oförändrad. Antalet provtagningstillfällen är också detsamma som med dagens program

(i dag erbjuds en kvinna tolv cellprov under sin livstid, om hon deltar fullt ut), eftersom att det rekommenderade programmet innebär att åldersgränsen höjs samtidigt som intervallen förlängs för den äldsta åldersgruppen.

Med en förlängning av intervallen för kvinnor äldre än 50 år blir det än mer väsentligt att kvinnor som inte hörsammar en inbjudan får fler möjligheter. Dagens rekommendationer om årliga omkallelser (vid utebliven provtagning) behöver finnas kvar. Årliga omkallelser, framför allt i högre åldrar, ställer dock krav på goda rutiner för att upprätta och hantera ”spärllistor”, exempelvis för kvinnor som opererat bort livmodern eller kvinnor som aktivt väljer att uteslutas från screeningen.

De randomiserade studier som aktuell rekommendation utgår från har undersökt triage med cytologi. Det betyder att cytologisk analys genomförs vid ett positivt HPV-test. Om även den cytologiska analysen visar någon grad av förändring (exempelvis CIN, atypi av oklar celltyp eller körtelcellsförändring) remitteras kvinnan till kolposkopi. Det är denna uppföljning med triage och kolposkopi som ger en ökad cancerförebyggande effekt med HPV-baserad screening.

Prov som tas med vätskebaserad teknik gör dessutom att HPV-positiva kvinnor inte behöver återkomma för ny provtagning med cytologi. Eftersom en cytologisk analys kan göras utifrån det befintliga provet får man inget bortfall i triage (det vill säga i den diagnostiska uppföljningen). Samma metod för provtagning kan också användas för alla deltagande kvinnor (oavsett om de är under eller över 30 år), vilket gör att de barnmorskor som genomför provtagningen blir mer förtrogna med metoden och inte heller riskerar att ta fel sorts prov på den aktuella kvinnan.

Kvinnor som har påvisad HPV-infektion men normalt cytologprov behöver följas upp med ett nytt prov inom en viss tid. I de randomiserade studierna har detta gjorts efter ungefär ett år, men studierna ger samtidigt evidens för att denna uppföljning blir lika säker om den sker efter tre år. Man bör dock betänka den ångest och oro som främst kan drabba kvinnor som inte får en omedelbar uppföljning efter beskedet om HPV-positivitet. Samma uppföljning för testnegativa, testpositiva och triagenegativa kan dock avdramatisera beskedet om en påvisad HPV-infektion, och det innebär alltså ett nytt prov efter tre år för alla dessa grupper. Samtidigt kan detta intervall upplevas som långt av vissa kvinnor som fått veta att det första HPV-testet utföll positivt. Det ställer krav på resurser i form av till exempel telefonstöd, chatt och andra kommunikationsvägar via sociala medier (förslagsvis via 1177 Vårdguiden). Ett treårigt intervall för uppföljning av HPV-positiva och cytologin negativa är mer kostnadseffektivt jämfört med årlig uppföljning.

Vissa negativa effekter

Ett screeningprogram med HPV-test kan medföra vissa negativa effekter. Främst gäller det eventuella psykiska reaktioner som exempelvis kan framkallas av att HPV är en sexuellt överförd infektion. Det är även (inom ramen för det befintliga screeningprogrammet) väldokumenterat att besked om avvikande cellprov samt uppföljning med kolposkopi kan orsaka betydande stress och oro.

För att minimera de eventuella negativa effekter som screeningprogrammet med HPV-test kan medföra bör hälso- och sjukvården vidta följande åtgärder:

- Utforma ett nationellt vårdprogram.
- Genomföra särskilda och väl avvägda kommunikationsinsatser för att informera om ett HPV-baserat program (i kallelser, på webbplatser m.m.) och behandlingar som kan bli aktuella vid ett positivt utfall av HPV-testet (exempelvis i svarsbrev, på webbplatser och via hjälptelefon).
- Utbilda berörd vårdpersonal för att kunna kommunicera om programmet och begränsa negativa psykologiska effekter hos deltagarna.
- Säkerställa uppföljning av programmet i det nationella kvalitetsregistret genom att rapportera in provresultat oavsett analysform.

HPV är en markör för risk för cellförändringar som dock inte behöver utvecklas till dysplasier, vilket medför att fler kvinnor än i dag kommer att få besked om att de är testpositiva. Det vetenskapliga underlaget för kvinnors psykiska reaktioner på ett positivt HPV-test är relativt begränsat och de studier som gjorts gäller huvudsakligen andra situationer än primär HPV-testning. Studierna har samtidigt gjorts med olika metoder och den bild som framkommer är relativt entydig – HPV-testning förefaller skapa mer oro och ångest än cytologprov. Dessutom riskerar metoden att påverka kvinnors sexuella välbefinnande. Vetskapen om att bära på en sexuellt överförbar infektion kan möjligen få inverkan på samlivet. Även om oron är övergående kan resultatet medföra ett stort obehag och en negativ inverkan på livskvaliteten, hos både kvinnorna och deras omgivning. I relationer kan det väcka frågor om hur man fått infektionen och möjligen skapa konflikter partners emellan.

Samtidigt har utvecklingen gått snabbt sedan aktuella studier genomfördes. Introduktionen av vaccination mot HPV har ökat kunskapen om viruset och om hur vanligt förekommande det är. Det är möjligt att denna ökade kunskap kan dämpa oron hos berörda kvinnor, men det är inte självklart och evidens saknas. I ett psykologiskt folkhälsoperspektiv finns naturligtvis också ett värde i att ett negativt testresultat är säkrare än tidigare, och ett sådant svar ger rimligen ännu större trygghet än tidigare.

Metoden innebär alltså en svagt dokumenterad men sannolikt måttlig ökad oro och ångest hos relativt många, vilket har vägt mot en väldokumenterad livsavgörande nytta för ett litet antal kvinnor.

10. Screeningprogrammet är godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Den etiska värderingen av det rekommenderade screeningprogrammet visar inga specifika etiska problem när det gäller påverkan på kvinnors upplevelse av självbestämmande och integritet, förhållandet mellan patient och sjukvård, fortsatt forskning och lagstiftning. Den etiska värderingen av påverkan på oro visar att den kan påverkas av anpassad information till den avsedda populationen. Socialstyrelsen bedömer att screeningprogrammet är godtagbart ur ett etiskt perspektiv, men att det behövs ett särskilt arbete med informationen om screeningen och inbjudan till att delta i den.

Cellprovtagning med analys för HPV-test med cytologisk triage bedöms ge hälsovinster och leda till att fler cancerfall förebyggs. Det finns dock risker för psykologiska bieffekter såsom ökad ångest, oro och stigmatisering med HPV-testning. Dessa risker bör förebyggas med utbildning av personal och kommunikationsinsatser. Dessutom bör deltagandet följas upp, även

bland grupper som kan vara särskilt känsliga för testning som på något sätt är associerade till sexuell praktik. De psykologiska negativa effekterna bedöms vara hanterbara och uppvägs av den förväntade förbättring av den cancerförbyggande effekten.

När de grundläggande kraven på screeningprogrammet är uppfyllda bidrar det till en mer jämlik vård. Särskilda informationsinsatser för kvinnor som inte deltar motverkar skillnader i deltagande utifrån socioekonomiska och kulturella olikheter, och bidrar därför också till en mer jämlik vård. Dessa informationsinsatser bör utformas så att kvinnors självbestämmande och möjlighet att avstå från provtagning inte äventyras.

Eftersom Socialstyrelsens rekommendation innebär den största förändringen av screeningprogrammet för livmoderhalscancer sedan livmoderhalscancerscreening infördes i slutet av 1960-talet bör programmet noga följas upp i kvalitetsregister. Det är också helt avgörande för att kunna identifiera kvalitetsproblem, förändringar i deltagande och andra frågor som inte kan besvaras innan förändringarna har genomförts. Det kvalitetsregister som finns redan i dag – Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention – bedöms inte utgöra något hot mot kvinnors integritet. I enlighet med patientdatalagen har kvinnor också möjlighet att ta bort sina uppgifter ur registret. Registret bedöms även i fortsättningen kunna ge ett starkt underlag för forskning, uppföljning och kvalitetssäkring av de vårdprocesser som ingår.

11. Screeningprogrammets kostnadseffektivitet har värderats och bedömts rimlig

En analys av det nuvarande och det rekommenderade screeningprogrammets kostnadseffektivitet har genomförts för att beräkna kostnader och hälsoeffekter. Eftersom det vetenskapliga underlaget för HPV-baserad screening inte är heltäckande har Socialstyrelsen i stället gjort antaganden om till exempel andelen som är HPV-positiva.

Jämförelsen av de två screeningprogrammen visar att populationsbaserad screening för livmoderhalscancer med det rekommenderade programmet är en kostnadsbesparande screeningstrategi för samhället, jämfört med den nuvarande cytologiscreeningen. Det rekommenderade screeningprogrammet medför en besparing på cirka 4 miljoner kronor utifrån ett samhällsperspektiv. Samtidigt kommer det rekommenderade programmet medföra ökade direkta kostnader på drygt 5 miljoner kronor per år för hälso- och sjukvården, för till exempel fler kolposkopier och behandlingar av upptäckta dysplasier.

Analysen visar också att det rekommenderade programmet medför hälsovinster jämfört med nuvarande program. Det rekommenderade screeningprogrammet innebär att 1 000 fler fall av medelsvåra till svåra dysplasier (CIN 2–3) upptäcks, vilket förväntas leda till 60 färre cancerdiagnoser och 30 färre fall av förtida död i livmoderhalscancer per år jämfört med befintligt program.

Den kompletterande analysen för cytologi som enligt Socialstyrelsens rekommendation bör erbjudas kvinnor runt 41 år, medför i sig kostnader för hälso- och sjukvården på cirka 8 miljoner kronor per år. Det eftersom rekommendationen innebär att hälso- och sjukvården behöver genomföra analyser av både HPV och cytologi på samtliga cellprov för denna grupp, vilket

dessutom kommer medföra att det behövs fler uppföljande undersökningar (såsom kolposkopi).

Inledningsvis kommer dock det rekommenderade programmet leda till ökade hälsoförluster till följd av att hälso- och sjukvården hittar fler cellförändringar med HPV-baserad screening samt utför fler kolposkopier och behandlar fler dysplasier. Detta kan i sin tur skapa oro och upplevas som obehagligt hos de drabbade kvinnorna. Hälsoförlusterna vägs dock upp av de hälsovinster som färre fall av livmoderhalscancer och en minskad cancerdödlighet innebär.

Ett fullständigt hälsoekonomiskt underlag finns i bilagan *Värdet av populationsbaserad screening för livmoderhalscancer – hälsoekonomisk analys* som finns att ladda ner från Socialstyrelsens webbplats, www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

12. Information om deltagande i screeningprogrammet har värderats

Kommunikationen till de deltagande kvinnorna är mycket viktig för att minimera de negativa psykologiska effekter som kan uppstå, och för att inte täckningsgraden ska minska genom att analysmetoden för kvinnor över 30 år ändras. I dag finns ingen kommunikationsplan för HPV-testning att utgå från. Socialstyrelsen bedömer dock att det behövs en kommunikationsplan för det rekommenderade screeningprogrammet bland annat för att ta fram kallelser och fördjupad information om HPV till personer som är intresserad av att veta mer. Arbetet samordnas med fördel nationellt av hälso- och sjukvårdshuvudmännen.

Internationellt finns få erfarenheter om HPV-testning inom screeningprogram, men en del information har tagits fram av internationella organisationer med stöd av industrin (ECCA). Även 1177 Vårdguiden och Socialstyrelsen har erfarenhet av att kommunicera om HPV och vaccination. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har redan i dag lyckats samla en stor del av landstingen kring en gemensam kallelse och annan information om det nuvarande screeningprogrammet. Detta material är framtaget i samarbete med kommunikationsexperter och erfarenheterna från det arbetet kommer att vara värdefulla. Det material som finns utarbetat för cytologi kan förslagsvis kompletteras med information om HPV och den analysmetod som används för att hitta viruset. Regionalt finns även erfarenheter om kommunikation för att underlätta deltagandet i det nuvarande screeningprogrammet, till exempel projektet *Ta med en vän* i nordöstra Göteborg.

Utbildning av vårdpersonal är en viktig del i kommunikationen med deltagande kvinnor. Över 1 000 barnmorskor är engagerade i screeningverksamheten i landet i dag, liksom läkare och annan personal vid gynekologmottagningar och andra vårdinrättningar. Hälso- och vårdpersonal kommer i kontakt med screeningdeltagare och har därmed möjlighet att ge information och besvara eventuella frågor. Utbildning i det nya screeningprogrammet och i kommunikationen om detta blir avgörande och bör ha hög prioritet, liksom återkoppling om resultat.

En kommunikationsplan för rekommenderat screeningprogram bör fastställa att hälso- och sjukvården i sin kommunikation med deltagande kvinnor förmedlar det faktum att många kvinnor har en HPV-infektion, och att det

inte behöver innebära någon risk. Dessutom bör planen fastställa att kommunikationen ska ge svar på följande frågor:

- Hur smittar HPV?
- Vilka slutsatser kan en kvinna dra av en påvisad infektion när det gäller sitt eget sexualliv och eventuell nuvarande eller tidigare partners?
- Vilka risker innebär det att ha en HPV-infektion och hur hanteras dessa?
- Behöver man ta prov även om man är vaccinerad?

Det är särskilt viktigt med god information till gruppen kvinnor som har en HPV-infektion, men negativt cellprov i triage. Dessa kvinnor kommer inte regelmässigt i kontakt med någon vårdinrättning förrän tre år senare (om det inträffar första gången).

Vidare bör kommunikationsplanen inkludera sociala medier (för att nå fler kvinnor), och en nationell hjälplinje per telefon bör övervägas (rimligen inom ramen för 1177 Vårdguiden). Socialstyrelsen anser att kommunikationsinsatserna bör vara väl förberedda och finnas tillgängliga innan HPV-testning i screening inleds.

13. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram har kartlagts

Det finns en fungerande organisation för det pågående cytologi-baserade screeningprogrammet. Därför finns också en organisatorisk grund vid en övergång till det rekommenderade programmet, men vissa delar kan behöva ses över för att utvecklas och effektiviseras.

Runt om landet finns i dag olika it-system som upplevs fungera olika bra. En uppskattning är att kraven kommer att öka på kallelsesystem som är integrerade med resultaten av laboratorieanalyser för cytologi och virologi, och att det kan finnas fördelar med ett nationellt samordnat kallelsesystem. En utblick mot våra nordiska länder visar att Norge har ett nationellt kallelsesystem, i Finland finns en nationell samordning och i Danmark finns en god regional samordning.

Med ett samordnat kallelsesystem går det också att följa människor genom livet, även om de flyttar över landet. Detta är faktorer som kommer att främja en jämlik vård och motverka att inbjudningar inte når fram till kvinnor på grund av att de har flyttat.

Vätskebaserade prover kommer att fortsätta tas som hittills. I dag har man olika rutiner för att spara provmaterial. Med stöd av tidigare rekommendationer sparas glas från cytologi rutinmässigt vid landets laboratorier, medan provtagningsvätskan bara sparas i vissa områden med etablerade biobanker. När HPV-test ersätter cytologprov är det väsentligt att även spara vätskan för att ge möjlighet till i första hand kvalitetsuppföljningar som motsvarar dem som i dag görs inom cytologi. Dessutom kan förvaring i biobanker i en nära framtid vara en förutsättning för utökad diagnostik med analys av fler HPV-typer, andra molekylära markörer och persistens av HPV.

Antalet cytologprov i landet kommer att minska radikalt när HPV-test ersätter primär cytologi i åtta av tolv provtagningsstillfällen. Det kommer dock vara minst lika väsentligt som tidigare att upprätthålla en hög kompetens inom cytologi. Det nuvarande kvalitetssystemet för cytologlaboratorier kräver minst 10 000 prover per år som miniminivå för att laboratoriet ska upp-

rätthålla tillräcklig kompetens. Ett antal laboratorier kommer inte att nå detta antal, vilket öppnar för sammanslagningar av laboratorieresurser över landstingsgränserna. Det nuvarande problemet med nyrekrytering av cytodiagnostiker kommer inte att försvinna vid en övergång till HPV-baserad screening, men situationen kan sannolikt bli betydligt bättre med mindre volymkrav. Även på individnivå kan de nuvarande riktlinjerna om 1 000–2 000 prover per år riskera att underskridas när proverna blir färre, samtidigt som den långsiktiga tillgången på cytodiagnostiker och cytologer inte självklart säkras genom en övergång till HPV-baserad screening.

Det går att behålla större delen av den existerande vårdkedjan och infrastrukturen. Det är ett internationellt unikt koncept att barnmorskor vid mödrahälsovårdsmottagningar tar prover och det kommer inte att behöva ändras och prover kommer att tas på samma sätt. Trots detta finns behov av ett mer detaljerat nationellt vårdprogram för screening.

Nationell samordning av screening för livmoderhalscancer blir desto mer betydelsefullt i och med den nya patientlagen (2014:821) som ger befolkningen möjlighet att välja i vilket landsting som de önskar delta i olika screeningprogram. Kvinnor kan alltså välja att lämna cellprov och genomgå uppföljande undersökningar i ett annat landsting än det egna (9 kap. 1 § patientlagen).

14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet har värderats

Socialstyrelsen har analyserat den etablerade organisationen utifrån det rådande screeningprogrammet och gjort en bedömning av hur det kan komma att ändras i och med en övergång till det rekommenderade programmet. Bedömningen är att resursbehovet kommer att omfördelas och till exempel minska inom cytologi. Däremot ställs högre krav på virologisk kompetens för att analysera HPV-test. Bedömningen är även att en nationell samordning behövs också i frågor om organisering av resursbehov. Syftet är att hitta synergieffekter som kan gynna huvudmännen och bidra till en mer jämlik screening över landet.

Andelen cytologprov kommer att minska som följd av det rekommenderade programmet, vilket kan innebära att en del cytodiagnostiker får andra arbetsuppgifter. Uppskattningsvis kommer behovet av cytologiskt profilerade patologer dock inte att påverkas av det nya programmet. Ett HPV-baserat screeningprogram kommer däremot att öka kraven på virologisk kompetens. Virologisk diagnostik kan komma att utföras i anslutning till cytologlaboratorier, men sådan verksamhet behöver övervakas av specialister i virologi och mikrobiologi. För analys av HPV-test behövs därmed både biomedicinska analytiker och specialistläkare inom exempelvis klinisk bakteriologi och virologi.

Provtagningen går till på samma sätt i de båda screeningprogrammen och barnmorskor kommer att ta i stort sett samma antal prover som i dag.

Behovet av kolposkopiundersökningar kommer troligen att öka något, vilket får till följd att gynekologiska öppenvårdsverksamheter kommer att behöva organisera sin verksamhet för att hantera fler kolposkopier och behandlingar av dysplasi. Ett större antal undersökningar blir en önskad effekt av att fler behandlingskrävande cellförändringar kommer att upptäckas, och ett

vårdprogramsarbete bör omfatta möjligheterna att på ett patientsäkert sätt skärpa indikationerna för kolposkopi.

Efter ett par screeningomgångar med HPV-testning bör en översyn av screeningintervallen göras och en förlängning av screeningintervallen för kvinnor i åldersspannet 30–50 år övervägas. Detta skulle minska behovet av kolposkopier. Inom 5–10 år kommer dessutom fler och fler åldersgrupper som är delvis eller nästan helt vaccinerade mot HPV in i de åldrar som är aktuella för screening. Även detta kommer att minska antalet positiva cytologprover och HPV-tester, och reducera belastningen på den gynekologiska vården.

15. Det finns en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter

Socialstyrelsen har tagit fram 11 indikatorer för uppföljning av screening för livmoderhalscancer:

1. Andel kallade kvinnor i målgruppen för screeningprogrammet.
2. Andel kvinnor som efter kallelse deltagit i screening för livmoderhalscancer.
3. Täckningsgrad av gynekologisk cellprovstagning inom ett screeningintervall.
4. Andel kvinnor med positiva cellprov.
5. Andel obedömbara cellprover.
6. Andel cellprov utan endocervikala celler.
7. Andel kvinnor med normalt cytologiprover efter positivt HPV-test.
8. Andel kvinnor med positiva cellprov som utretts vidare.
9. Andel HPV-positiva kvinnor med normal cytologi som tar ett nytt cellprov inom 3,5 år.
10. Andel kvinnor med falskt negativa cellprov.
11. Väntetid från provtagning till besked om provsvar skickats.

Uppföljning bör ske såväl på nationell som på regional och lokal nivå. En fullständig beskrivning av indikatorerna finns i dokumentet *Screening för livmoderhalscancer – indikatorer och bakgrundsmått* som finns att ladda ner från www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

Inom området finns ett kvalitetsregister, Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention, vilket möjliggör uppföljning av de flesta indikatorerna.

Referenser

1. Screening för livmoderhalscancer med HPV-test. En systematisk litteraturöversikt. Socialstyrelsen och SBU; 2014.
2. Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention. Årsrapport 2014. Hämtad från <http://www.cancercentrum.se/PageFiles/7078/NKCx-arsrapport2014.pdf>.

Projektorganisation

Nationellt screeningråd

| | |
|-----------------------|---|
| Sven Ohlman | ordförande |
| Jan Adolfsson | screeningexpert |
| Kerstin Nilsson | medicinsk expert |
| Anders Tegnell | representant Folkhälsomyndigheten |
| Niklas Hedberg | representant Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket |
| Elisabeth Strömquist | landstingspolitiker norra sjukvårdsregionen |
| Denise Norström | landstingspolitiker Uppsala-Örebro sjukvårdsregionen |
| Marie Lundberg Schött | landstingspolitiker Stockholm-Gotland sjukvårdsregionen |
| Lars-Joakim Lundquist | landstingspolitiker Stockholm-Gotland sjukvårdsregionen |
| Mia Frisk | landstingspolitiker Sydöstra sjukvårdsregionen |
| Stefan Bengtsson | landstingspolitiker Västra sjukvårdsregionen |
| Stefan Lamme | landstingspolitiker Södra sjukvårdsregionen |

Sakkunniggrupp

| | |
|--------------------|---|
| Björn Strander | ordförande för sakkunniggruppen, medicine doktor, överläkare, spec. obstetrik och gynekologi, processägare cervixcancerprevention, regionalt cancercentrum väst |
| Ann Sofie Almqvist | samordningsbarnmorska i Sörmland, Landstinget Sörmland |
| Bengt Andrae | överläkare, spec obstetrik och gynekologi samt gynekologisk onkologi, Gävle sjukhus, processledare cervixcancerprevention, regionalt cancercentrum Uppsala-Örebro |
| Julia Bak | överläkare, spec. cytologi och patologi, Universitetssjukhuset Linköping |

| | |
|---------------------|---|
| Karin Bergmark | medicine doktor, överläkare, spec. gynekologisk onkologi och spec. obstetrik och gynekologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset och Karolinska institutet |
| Christer Borgfeldt | docent, överläkare, kvinnokliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund, regional patientprocessledare gynekologisk cancer, regionalt cancercentrum syd |
| Lena Brissman | samordningsbarnmorska, landstinget i Kalmar län |
| Gudrun Broberg | medicine doktor, barnmorska, Närhälsan mödrahälsovård, Skaraborg |
| Pia Collberg | mödrahälsovårdsöverläkare, spec. obstetrik och gynekologi, processledare för cervixcancerprevention i Jämtlands läns landsting, regional processledare för cervixcancerprevention, regionalt cancercentrum norr. |
| Kristina Elfgrén | medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, processledare för cervixcancerprevention, regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland, sekreterare i SFOGs arbetsgrupp för cervixcancerprevention, C-ARG |
| Peter Horal | docent, spec virologi, avdelningen för infektionssjukdomar, Göteborgs universitet, föreståndare regionalt biobankscentrum, Västra Götalandsregionen |
| Margareta Jacobsson | barnmorska, Västerbottens läns landsting |
| Ann-Lisbeth Liest | överläkare, spec gynekologisk onkologi,, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping |
| Siv Lundmark | cytodiagnostiker, avd. för patologi och cytologi, laboratoriemedicin, Sunderby sjukhus, Luleå |
| Anna Palmstierna | utvecklingsbarnmorska, regionalt cancercentrum syd |
| Sven Törnberg | docent, överläkare, verksamhetsutvecklare screening, regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland |

Patientföreningar

Gynsam – Gynecancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation

Nätverket mot gynekologisk cancer

Vetenskapligt underlag

| | |
|---------------------------|---|
| Jan Adolfsson | docent, projektledare, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) |
| Agneta Brolund | informationsspecialist, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) |
| Charlotte Deogan | utredare, Folkhälsomyndigheten |
| Joakim Dillner | professor i infektionsepidemiologi, avdelningen för patologi, Karolinska institutet |
| Agneta Ellström Andersson | överläkare, Västra Götalandsregionen |
| Sara Fundell | projektadministratör, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) |
| Sven Ove Hansson | professor i filosofi, Kungliga tekniska högskolan (KTH) |
| Pär Sparén | professor, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet |
| Björn Strander | ordförande för sakkunniggruppen, medicine doktor, överläkare, spec. obstetrik och gynekologi, processägare cervixcancerprevention, regionalt cancercentrum väst |

Hälsoekonomiskt underlag

| | |
|---------------------------|--|
| Gunnel Ragnarson Tennvall | projektledare, hälsoekonom, doktor (i medicinsk vetenskap), Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) |
| Adam Lundqvist | biträdande projektledare, hälsoekonom, ekon. magister, IHE |

Indikatorer

| | |
|---------------|---|
| Jan Adolfsson | docent, projektledare Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) |
|---------------|---|

| | |
|----------------|---|
| Björn Strander | ordförande för sakkunniggruppen, medicine doktor, överläkare, spec. obstetrik och gynekologi, processägare cervixcancerprevention, regionalt cancercentrum väst |
| Sven Törnberg | docent, överläkare, verksamhetsutvecklare screening, regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland |

Medverkande Socialstyrelsen

| | |
|-------------------------|-----------------------|
| Linn Cederström | redaktör |
| Max Gnipping | administratör |
| Caroline Mandoki | administratör |
| Helene Persson | webbredaktör |
| Birgitta Svensson | utredare hälsoekonomi |
| Nela Söder | projektledare |
| Katrin Tonnes | kommunikatör |
| Arvid Widenlou Nordmark | enhetschef |
| Göran Zetterström | utredare indikatorer |

Bilaga 1. Bedömningskriterier

Socialstyrelsens modell innehåller 15 kriterier för att systematiskt bedöma screeningprogram. Grundtanken är att samtliga kriterier ska vara uppfyllda för att ett screeningprogram ska rekommenderas på nationell nivå. Till varje kriterium finns en beskrivning av vad kriteriet innebär och vilken information som efterfrågas för att det ska kunna bedömas som uppfyllt.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till förtida död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd med mindre allvarliga konsekvenser men som på andra sätt är viktiga för samhället eller individen genom att en tidig åtgärd kan leda till sparade resurser eller minskat lidande. Tillståndets konsekvenser ska alltså sammantaget vara ett viktigt hälsoproblem men det kan vara viktigt ur olika aspekter för den enskilda individen och för samhället.

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, och framför allt utvecklingen från latent till symtomgivande sjukdom, ska vara beskrivet på gruppnivå. För tillstånd som inte är progressiva är det i stället konsekvenserna av tillståndet som ska vara kända. Tillståndet ska hos flertalet personer leda till allvarliga problem om ingen åtgärd sätts in.

3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha ett diagnostiserbart latent eller symtomfritt stadium. Om det finns en symtomfri fas i vilken tillståndet går att åtgärda måste det finnas en möjlighet att diagnostisera det i denna fas.

Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan denna latent eller symtomfria fas vara relativt kort. Screeningen kan därför komma att göras för tidigt eller för sent vilket leder till mindre nytta av programmet. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till förtida död, svår skada eller funktionsnedsättning.

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att med stor precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde) hitta eller utesluta det aktuella tillståndet. Testmetoden ska ha utvärderats i den aktuella populationen. Om det efter ett initialt positivt screeningtest behövs kompletterande tester för att säkerställa diagnos eller behovet av åtgärder, ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade.

I ett screeningprogram ska testresultatets gränsvärden för efterföljande åtgärder vara väldefinierade.

5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Det måste finnas effektiva åtgärder vid det tillstånd som screeningen avser upptäcka. Dessutom ska effekten av åtgärden i tidig fas vara bättre än vid symptom för att screening ska vara aktuellt. Även åtgärdens negativa effekter (biverkningar och komplikationer) ska beaktas. Åtgärder som utförs vid ett screeningupptäckt tillstånd kan i vissa fall ha färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter klinisk upptäckt.

6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Screeningprogrammets effekt ska ha utvärderats i väl genomförda randomiserade populationsbaserade studier. Programmet ska ha visat effekt på dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning i tillståndet i befolkningen.

Vissa screeningprogram kan av praktiska eller etiska skäl inte utvärderas i randomiserade studier. För dessa kan dokumentation från flera, oberoende, vetenskapliga studier av förloppen med och utan screening vara ett alternativ.

7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning ska vara av en art som majoriteten av den avsedda populationen accepterar. Detta innebär dels en rimlig tidsåtgång, dels att testet och den eventuella vidare utredningens fysiska och psykiska påverkan är rimlig. Vanligen kan individernas acceptans av test och utredning bland annat bedömas utifrån deltagande och erfarenheter från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population

Det ska finnas allmänt accepterade riktlinjer för hur tillståndet ska åtgärdas när det upptäcks av screeningprogrammet. Åtgärderna måste accepteras av de allra flesta individer som har tillståndet, oavsett om den enskilda individen har symptom eller inte. Om en stor andel av individerna inte genomgår de rekommenderade åtgärderna förrän de får symptom, finns det få fördelar med att diagnostisera tillståndet i ett tidigt skede.

9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screening har både positiva och negativa effekter. Dessa effekter ska belysas så att balansen mellan nytta och skada kan bedömas för varje enskilt screeningprogram. Ur ett etiskt perspektiv är denna balans central – de positiva effekterna måste överväga de negativa för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Screeningprogrammet ska även vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv, oavsett om det bedöms ha hälsovinster som överväger de negativa effekterna, vara accepterat av befolkningen och ha en rimlig kostnadseffektivitet. Detta kräver en mer omfattande etisk analys som kan inkludera bedömningar av

- hur eventuella negativa effekter, autonomi och integritet kan hanteras
- om programmet kan ha någon mer långsiktig inverkan på människovärde och jämlikhet
- om det finns berörda grupper vars värderingar och intressen gör att särskild hänsyn måste tas, även om programmet i stort är acceptabelt för befolkningen
- om programmet kan ses som uttryck för en rättvis fördelning av hälso- och sjukvårdens resurser i relation till andra handlingsalternativ
- om programmet förändrar ansvars- och rollfördelningen mellan hälso- och sjukvården och den enskilda individen och hur detta då hanteras
- om programmet har en gynnsam inverkan på fortsatt forskning inom fältet
- om det finns lagstiftning och andra riktlinjer som kan ge vägledning för etiska ställningstagande i relation till ovanstående punkter i den etiska analysen.

11. Screeningprogrammets kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig i relation till behovet

En analys av ett screeningprograms kostnadseffektivitet ska innehålla information om kostnader och hälsoeffekter. Kostnadseffektiviteten för ett program beräknas genom en jämförelse mellan screening och ett annat relevant alternativ (till exempel ingen screening, andra intervall eller andra åldersgrupper).

Effekterna av screeningen kan ta sig uttryck genom påverkan på till exempel vunna levnadsår eller kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Utifrån en beräknad kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår går det att bedöma om kostnaden är rimlig. Enligt behovsprincipen i den etiska plattformen ska rimlighetsbedömningen göras i relation till svårighetsgraden. En bedömning av kostnadseffektivitet baseras vanligen på resultat från vetenskapliga studier samt på antaganden när centrala uppgifter saknas.

12. Information om deltagande i screeningprogrammet ska ha värderats

Validerad, kortfattad och skriftlig information om screeningprogrammet ska ges till alla som erbjuds delta. Av informationen bör följande framgå:

- risken för att drabbas och konsekvenserna av tillståndet
- hur screeningprogrammet påverkar konsekvenser av tillståndet
- hur screeningtestet går till
- hur stor andel som får ett positivt utfall av screeningtestet
- risk för falskt positivt eller falskt negativt svar
- konsekvenserna av ett positivt utfall av screeningtestet

- vilka åtgärder för tillståndet som kan bli aktuella och deras konsekvenser
- att det är frivilligt att delta i ett screeningprogram
- vem som är avsändare
- hur man kan få ytterligare, mer detaljerad information.

Informationen ska vara formulerad på ett enkelt och begripligt sätt samt finnas tillgänglig på de språk som är vanliga i den aktuella befolkningsgruppen. Även andra aspekter av utformningen av informationen som kan bidra till ett jämlikt deltagande ska beaktas. Informationen bör också ha testats på den aktuella befolkningsgruppen innan den börjar användas. Behov av information om screeningprogrammet till andra än den avsedda populationen, till exempel hälso- och sjukvården, beslutsfattare och allmänhet, ska också värderas.

13. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts

Det ska finnas en plan för hur screeningprogrammet ska organiseras för att uppnå nationell likvärdighet. Planen ska omfatta alla delmoment i screeningprogrammet som är centrala för att uppnå avsedd effekt. Planen ska också ange vilka delar av screeningprogrammets organisation som kan anpassas beroende på lokala förutsättningar. Planen ska exempelvis innehålla information om vilken utrustning som krävs, vilka kompetenser som bör ingå och hur inbjudan till programmet ska hanteras.

14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats

Behovet av resurser för att programmet ska kunna genomföras ska ha värderats och beskrivits på såväl kort som lång sikt. Värderingen ska beakta såväl ekonomiska som personella resurser (till exempel i form av utbildad personal). Eventuellt behov av särskilda resurser eller kompetenser som uppstår till följd av att fler fall upptäcks i tidigt skede av tillståndet, som kräver tidigare eller annan typ av behandling än om screeningen inte hade genomförts, ska ha värderats. Resursbehovet för att utreda och friskförklara personer som drabbats av falskt positiva screeningutfall behöver också ha värderats.

Det ska också finnas en övergripande analys av eventuella hinder för att införa screeningprogrammet på lika villkor i hela landet. Värderingen bör även innehålla en nulägesanalys av pågående lokala eller regionala screeningprogram samt opportunistisk screening.

15. Det ska finnas en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter

Screeningprogrammet ska vara möjligt att utvärdera för att det ska gå att följa upp om de förväntade hälsovinsterna har uppnåtts. En plan för utvärdering och uppföljning av de olika delarna (test, diagnostik och behandling) liksom screeningprogrammet i sin helhet ska finnas innan start. Både positiva och negativa effekter bör följas. Om ett screeningprograms förutsättningar ändras finns anledning att göra en ny bedömning av programmet.