

Screening för livmoderhals- cancer med HPV-test

En systematisk litteraturöversikt

Januari 2015



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2015. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat.

Grafisk produktion av Yra AB, SBU

Rapportnr: 231 • ISBN 978-91-85413-75-1 • ISSN 1400-1403

Citera denna rapport: SBU. Screening för livmoderhalscancer med HPV-test. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 231. ISBN 978-91-85413-75-1.

Screening för livmoderhals- cancer med HPV-test

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Sakkunniga

Charlotte Deogan

Joakim Dillner

Agneta Ellström

Andersson

Sven Ove Hansson

Pär Sparén

Björn Strander

SBU

Jan Adolfsson

Agneta Brolund

Sara Fundell

Externa granskare

Bengt Andrae (rapportinnehåll)

Björn Cedermark (studiekvalitet)

Sven Törnberg (rapportinnehåll)

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

Swedish Council on Health Technology Assessment

Innehåll

| | |
|---|-----------|
| Inledning | 9 |
| Sammanfattning | 11 |
| Metod | 13 |
| Litteratursökning | 13 |
| Litteraturgranskning | 14 |
| 1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem | 15 |
| 2. Tillståndets naturlförlopp ska vara känt | 19 |
| 3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka | 23 |
| 4. Det ska finnas en lämplig testmetod | 25 |
| 5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt | 27 |
| 6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet | 31 |
| Effekter relaterade till förebyggande och upptäckt av livmoderhalscancer | 32 |
| Sammanfattning | 32 |
| Sensitivitet, specificitet och positivt prediktivt värde (PPV) | 34 |
| Sensitivitet | 34 |
| Specificitet | 34 |
| PPV | 35 |
| Kombinationer av HPV-test och cytologi | 35 |
| Kvalitet på cytologi | 36 |
| Antal upptäckta fall | 37 |

| | |
|---|-----------|
| Infiltrerande cancer | 38 |
| Dödlighet | 40 |
| Ålder | 41 |
| Cytologi | 41 |
| HPV-test | 42 |
| <i>Prevalens av HPV-infektion</i> | 43 |
| Screeningintervall | 45 |
| 7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population | 47 |
| 8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population | 51 |
| 9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet | 53 |
| Möjliga negativa effekter | 54 |
| Risk för förtidig förlossning | 54 |
| Psykosociala effekter | 55 |
| <i>Sammanfattning</i> | 55 |
| <i>Enskilda studier</i> | 57 |
| 10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv | 63 |
| Effekter hos dem som deltar i screeningprogrammet | 64 |
| Effekter av utförda koniseringar | 64 |
| Oro och stigma | 65 |
| Effekter på deltagandet i screeningprogrammet | 68 |
| Bakgrund | 68 |
| Screening av vaccinerade kvinnor | 70 |
| Individuella önskemål om intensiv screening | 71 |
| Forskning och uppföljning | 72 |
| Ordförklaringar | 73 |
| Kunskapsluckor | 77 |

| | |
|------------------------------------|------------|
| Tabell 7–10 | 79 |
| Referenser | 117 |
| Bilaga 1. Litteratursökning | 127 |

Inledning

Socialstyrelsen har av regeringen fått i uppdrag att ”tillämpa den modell som tagits fram för bedömning, införande och uppföljning av nationella screeningprogram på screeningprogrammet för livmoderhalscancer”. SBU har sammanställt det vetenskapliga underlag som ligger till grund för bedömning av punkterna 1–10 i modellen. SBU:s uppdrag har avgränsats till att utvärdera ett eventuellt byte från cytologi till HPV-test som primärt screeningtest.

Denna rapport innehåller det vetenskapliga underlaget för Socialstyrelsens bedömning och rekommendation om livmoderhalscancerscreening. Rapporten kommer att publiceras som en del av Socialstyrelsens dokumentation. Den kommer också att publiceras som en rapport framtagen av de båda myndigheterna på SBU:s hemsida.

Sammanfattning

Screening för livmoderhalscancer infördes i olika landsting i Sverige mellan 1966 och 1977. Screeningprogrammet beräknas ha minskat förekomsten av livmoderhalscancer i Sverige till mellan en tredjedel och en femtedel av vad som hade varit fallet utan screening.

Avsikten med screeningprogrammet är att hitta och behandla förstadier till livmoderhalscancer för att förebygga utveckling av cancer eller att hitta livmoderhalscancer i tidiga behandlingsbara stadier. Den idag etablerade testmetoden är att undersöka celler från livmoderhalsen med mikroskop (cytologi). Programmet omfattar kvinnor mellan 23 och 60 år.

Cellförändringar och livmoderhalscancer är starkt kopplat till långvarig infektion med vissa typer av humant papillomvirus (HPV).

Denna rapport utvärderar det vetenskapliga underlaget för att ersätta cytologi med prov för humant papillomvirus (HPV) som primärt test i screeningprogrammet. Den strategi som visats mest effektiv är att börja med HPV-test och fortsätta med cytologi om HPV-testet är positivt. Båda undersökningarna kan utföras på samma cellprov.

Jämfört med enbart cytologi har HPV-test enligt ovan

- högre känslighet (sensitivitet) när det gäller att påvisa förstadier till livmoderhalscancer
- lägre träffsäkerhet (specificitet) när det gäller att påvisa förstadier till livmoderhalscancer

Hos kvinnor i screeningåldrar minskar HPV-testning enligt ovan risken att utveckla en infiltrerande cancer inom 6,5 år med cirka 40 procent jämfört med om enbart cytologi används. Den påvisade riskminskningen är större för körtelcellscancer än för skivepitelcancer. Man har inte kunnat påvisa att HPV-testning enligt ovan är bättre än cytologi hos kvinnor yngre än 30 år.

Studier visar att insikten om ett positivt HPV-test ger mer ångest och oro än kännedom om avvikande fynd vid cytologisk undersökning samt att oron minskar med tiden. Kännedom om att infektionen är sexuellt överförd ger större oro medan kunskap om att den är mycket vanlig ger mindre oro. Det är därför viktigt att information om HPV-infektionens natur ges inför screening.

Information om resultatet av HPV-testet och den oro som detta kan väcka skulle kunna påverka deltagandet i screeningprogrammet. Tillgängliga data, som är osäkra, tyder dock inte på en sådan utveckling.

Ur etisk synpunkt kräver ett byte av test att:

- kvinnorna vid screening kan ges en noga avvägd och utprovad information
- eventuella konsekvenser för kvinnorna följs upp i studier
- deltagandet i screeningprogrammet följs samt att
- den nya strategin ger den effekt som eftersträvas

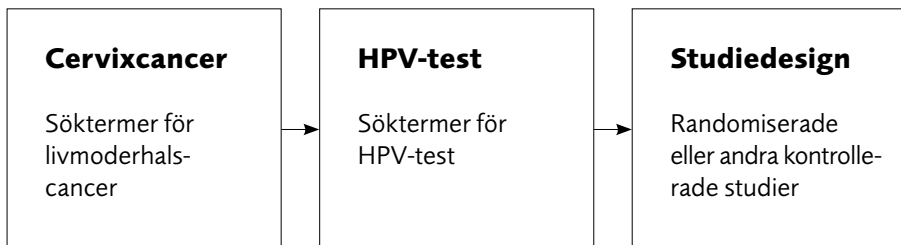
Metod

Arbetet med att ta fram detta underlag har gjorts med hjälp av en referensgrupp bestående av experter inom olika delar av området.

Eftersom det inte har varit frågan om att ifrågasätta screening för livmoderhalscancer utan att utvärdera effekten av ett byte från test för cytologi till test för HPV har endast litteraturen som rör punkt 6 och 9 sökts ut systematiskt.

Litteratursökning

Inom ramen för projektet genomfördes en systematisk litteratursökning. Sökstrategierna utformades i enhetlighet med projektets frågeställningar och har därför huvudsakligen tre inriktningar. De ska fånga studier som handlar om HPV-testets effektivitet, psykosociala effekter av testet och risk för tidig förlossning i förhållande till dagens screening med cellprov för cytologi. För att identifiera så många som möjligt av alla relevanta primärstudier och översikter gjordes sökningar i Cochrane Library, PubMed, Embase och Psychinfo. En kompletterande citeringsökning utfördes i citeringsdatabasen Scopus. Förutom i Cochrane Library gjordes sökningar av pågående och avslutade systematiska översikter och HTA-rapporter i CRD:s databaser HTA, DARE och Prospero samt i EUnetHTA:s POP Database. Alla sökningar utfördes i april 2014.



Figur 1 Principiell sökstrategi för HPV-testets effektivitet.

Tre olika block av söktermer kombinerades till en sökstrategi. Det första sökblocket bestod av olika termer för livmoderhalscancer. Det andra bestod av olika termer för HPV-test. Det tredje blocket innehöll termer för studie-design i form av sökfiltret Clinical Queries-therapy-broad. Ett sökfilter är en validerad sökstrategi för i det här fallet termer för randomiserade (RCT) och andra kontrollerade studier. För de psykosociala effekterna användes samma grund men sökningen begränsades inte avseende studietyp.

En informationsspecialist genomförde litteratursökningarna i samråd med projektledaren. Tidigt i projektet valdes femton systematiska översikter och centrala primärstudier ut som ett arbetsmaterial för det fortsatta arbetet. Dessa kom att utgöra en referensstandard mot vilken olika varianter av sökstrategin testades.

En viktig del i arbetet var att granska översikternas och studiernas abstrakt, titlar och särskilda kontrollerade ämnesord. Därtill bidrog experterna med kompletterande söktermer och synpunkter på sökstrategin.

Sökningarna i databaserna kompletterades med genomgång av referenslistor och kontroll av ett urval centrala studiers relaterade artiklar med hjälp av funktionen "Related Citations" i PubMed.

Litteraturgranskning

Litteraturen under punkt 6 har bedömts med sedvanlig SBU-metodik. En första sortering av abstrakt har gjorts inom SBU:s kansli. Relevansbedömningen liksom kvalitetsbedömningen av de kvarvarande artiklarna har gjorts av två oberoende personer, en från SBU:s kansli och en av experterna. Rapporten har granskats av två utomstående experter som inte varit delaktiga i det grundläggande arbetet med rapporten.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till för tidig 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.

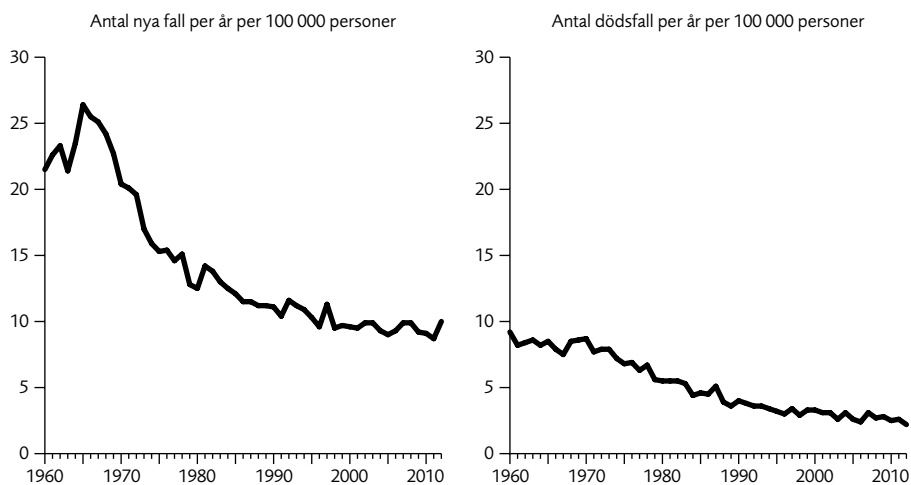
Screening för livmoderhalscancer med cellprov för cytologi började införas i Sverige 1966, och 1977 omfattades alla län. Totalt togs enligt det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention nästan 684 000 cellprov i Sverige år 2013. Av dessa var cirka 11 procent inte bedömbara eller innehöll inga celler från livmoderhalsslimhinnan [1].

Efter införandet av screeningprogrammet har antalet kvinnor som fått en infiltrerande livmoderhalscancer och som avlidit minskat med åren (Tabell 1). Detta avspeglas också i den åldersstandardiserade incidensen och dödligheten (Figur 2). Samma utveckling kan ses internationellt i de länder där screening görs [2].

Tabell 1 Incidens och dödlighet (antal och åldersstandardiserad) för livmoderhalscancer i Sverige 1960–2012.

| År | Incidens antal | Åldersstandardiserad/ 100 000 personår | Dödlighet antal | Åldersstandardiserad/ 100 000 personår |
|------|----------------|---|--------------------|---|
| 1960 | 783 | 21,5 | 325 | 9,2 |
| 1965 | 973 | 25,0 | 319 | 8,5 |
| 1970 | 773 | 20,4 | 339 | 8,7 |
| 1975 | 619 | 14,2 | 274 | 6,8 |
| 1980 | 524 | 12,5 | 239 | 5,5 |
| 1990 | 489 | 11,1 | 191 | 4,0 |
| 2000 | 446 | 9,6 | 171 | 3,3 |
| 2012 | 484 | 8,4 | 139 | 2,6 |

Data från cancer- och dödsorsaksregistret [3, 4] samt NORDCAN [5].



Figur 2 Åldersstandardiserad incidens och dödlighet för livmoderhalscancer i Sverige NORDCAN [5].

Effekten av screeningprogrammet har utvärderats i ett flertal undersökningar [2, 6]. Som mest diagnosticerades 1965 strax under 1 000 nya fall av livmoderhalscancer per år [3]. Framräknat till dagens befolkning motsvaras detta sannolikt av 1 500–2 000 fall per år [7]. Detta är dock en uppskattning som inte tar hänsyn till andra faktorer som ändrade sexualvanor etcetera, varför det kan vara en underskattning. Vi upptäcker idag strax under 500 nya fall av livmoderhalscancer per år [3] vilket skulle kunna innebära att man undviker 1 000–1 500 fall per år med screening. I modellanalysen av Vaccarella et al bedöms screeningprogrammet ha minskat förekomsten av livmoderhalscancer i Sverige till mellan en tredjedel och en femtedel [7]. Förekomsten av livmoderhalscancer har dock inte minskat i samma utsträckning hos de yngre kvinnorna vilket sannolikt beror på att orsaksfaktorer förändrats, till exempel ökad HPV-förekomst [6]. I Sverige är livmoderhalscancer mycket ovanlig under 23 års ålder [3].

Idag är det cirka 4–5 procent av de kvinnor som kallas till screening som aldrig kommer, och 15–20 procent som kommer sporadiskt [1]. Nästan 2/3 av de som får cancer hade vid en undersökning från 2008 inte gått i screeningprogrammet eller bara deltagit sporadiskt [6]. Risken att få cancer var 2,52 (95 % KI, 2,19 till 2,91) om man inte gått regelbundet inom rätt tidsintervall. Motsvarande risk för att ha en avancerad cancer vid diagnos var 4,82 (95 % KI, 3,61 till 6,44) [6]. Enbart 10–12 procent av de som fått cancer hade haft två negativa screeningtest de senaste sex åren innan cancer diagnosticerats [6]. Det övervägande flertalet av de som blir allvarligt sjuka och dör av livmoderhalscancer i Sverige idag är äldre kvinnor [8]. Risken att dö till följd av livmoderhalscancer är mindre hos de kvinnor vars cancer upptäckts med ett cellprov vare sig det skett inom eller utanför det formella screeningprogrammet [9].

För de kvinnor som idag upptäcks med livmoderhalscancer har prognosen förbättrats jämfört med dem som fick diagnosen på 1960-talet. Detta beror bland annat på bättre behandling men sannolikt till största delen på att man idag hittar tumören, både skivepitel- och körtelcellscancer (adenocarcinom), i tidigare skeden [6, 9] vilket gör att behandlingen blir effektivare.

Många kvinnor i Sverige har alltså sluppit att få livmoderhalscancer med åtföljande sjuklighet och risk för förtidig död, eller upptäckts i ett tidigare skede och därmed botats. Förutom detta har många också kunnat behålla sin fertilitet dels därför att de inte fått cancer, dels för att man hittar tumörerna i tidigare skeden vilket gör att man kan begränsa omfattningen av behandlingen.

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.

Tillståndet definieras här som livmoderhalscancer.

Screening för livmoderhalscancer är ett medel för att hitta och behandla förstadiet till livmoderhalscancer. Man vill med detta förebygga uppkomst av en infiltrerande cancer eller hitta en sådan i ett tidigare skede än i klinisk vardag. Målet för den enskilda kvinnan är att minska risken att insjukna i och avlida av en livmoderhalscancer. På befolkningsnivå är målet att minska dödligheten av livmoderhalscancer.

I cirka 75 procent av fallen är livmoderhalscancer en skivepitelcancer och i ungefär 20 procent en körtelcellscancer. Den relativa femårsöverlevnaden i Sverige 2009–2011 för patienter med livmoderhalscancer var 73 procent (95 % KI, 71 till 75) [5] och år 2012 dog 139 kvinnor av livmoderhalscancer [4]. Livmoderhalscancer är därmed fortfarande en dödlig sjukdom. Som jämförelse är femårsöverlevnaden för bröstcancer nästan 90 procent [5].

Uppkomsten av livmoderhalscancer och dess förstadiet har kopplats till en långvarig infektion med vissa typer av humant papillomvirus (HPV) [10]. En infiltrerande cancer föregås av grava cellförändringar (CIN3) [11] och de flesta av alla med CIN3, 92 procent i en metaanalys, har en HPV-infektion [12]. Humant papillomvirus finns i ett stort antal typer, alla med olika egenskaper. Symtomfria genitala HPV-infektioner är vanliga i befolkningen, särskilt hos yngre. Viruset överförs sexuellt. I de allra

flesta fallen läker infektionen av sig själv och lämnar inga spår. Det är framför allt HPV-typerna 16 och 18 som riskerar att ge cancerutveckling och dessa kallas högrisktyper (hrHPV). Skivepitelcancer är kopplat till både HPV 16 och 18 medan körtelcellscancer framför allt har en koppling till HPV 18 [13]. Det finns ytterligare ett drygt 10-tal HPV-typer som medför en ökad risk men i betydligt mindre grad än typ 16 och 18. Risken att utveckla en cancer efter 12–18 år har visats vara cirka 4 procent för HPV 16, 1 procent för HPV 18 och cirka 0,5 procent för övriga risktyper tillsammans [14]. Om man vid två screeningtillfällen med tre års intervall har ett negativt HPV-test så är risken att få livmoderhalscancer inom fem respektive tio år närmast obefintlig [14].

Ett positivt HPV-test är i sig inte diagnostiskt för cellförändringar eller cancer och för att hitta sådana måste man också analysera provet med cytologi och göra en biopsi.

Förstadier till skivepitelcancer betecknas Cervical Intraepitelial Neoplasia (CIN) där CIN1 är en lindrig, CIN2 en måttlig och CIN3 en grav atypi/dysplasi i cellerna. CIN är en histopatologisk diagnos men beteckningen används i Sverige också ofta för att kategorisera cytologiska prover. CIN3 är anmälningspliktigt till det nationella cancerregistret som precancerös förändring och kallas också cancer in situ. Förstadier till körtelcellscancer kallas adenocarcinom in situ (AIS) eller körtelcellsatypier av olika grad. Dessa uppträder eller upptäcks inte så ofta som CIN. Även AIS och grava körtelcellsatypier är anmälningspliktiga till cancerregistret.

Studier av naturalförloppet för de olika graderna av atypier/dysplasier är ovanliga. CIN2 verkar ofta återgå till normal cellbild vid uppföljning. Andelen som återgår till normalt epitel förefaller vara större hos yngre kvinnor än hos äldre. Den andel som utvecklas till en gravare cellförändring eller infiltrerande cancer ökar med den ursprungliga CIN-graden.

Nasiell och medarbetare [15] undersökte 194 kvinnor med måttlig dysplasi och bland de 54 procent där ny biopsi gjordes (efter i medeltal 78 månader) fann man en återgång till normal cellbild hos 50 procent, en utveckling till cancer in situ hos 35 procent och en oförändrad cellbild hos 15 procent [15].

I en studie från Nya Zeeland undersöktes 1 229 kvinnor med CIN3 som fått sin diagnos 1965–1967 [16]. Av dessa kunde 1 063 följas upp 1987–1988 och 143 hade initialt behandlats med enbart stans- eller kilbiopsi. Av dessa 143 kvinnor hade 24,6 procent (95 % KI, 18,2 till 32,6) utvecklat en infiltrerande livmoderhalscancer efter 30 år. Av de 143 kvinnorna hade 92 en positiv cytologi 6 till 24 månader efter den första behandlingen. Av dessa hade 31,1 procent (95 % KI, 21,7 till 43,4) utvecklat en infiltrerande cancer efter 10 år och 50,3 procent (95 % KI, 37,3 till 64,9) efter 30 år. Den ursprungliga handläggningen av dessa kvinnor har blivit starkt kritiserad då många inte fått adekvat vård för sina grava cellförändringar. Studien ovan är en del i den medikolegala processen kring detta.

Man har också i modellanalyser utgående från studie- och registerdata försökt utvärdera naturalförloppet för cellförändringar i livmoderhalsen. Gustafsson och Adami [17] utgick från registerdata från Sverige och fann i sin modell att cirka 12 procent av cancer in situ utvecklades till en infiltrerande cancer och att tiden i in situ-stadiet i genomsnitt var 13 år.

Van Oortsmarsen och Habbema [18] utgick från data från ett screeningprogram i British Columbia, Kanada, och fann att en stor andel av atypier/dysplasier av lägre grad och cancer in situ återbildades av sig själv till en normal cellbild. I modellen föreföll detta vara åldersberoende och hos kvinnor under 34 år beräknades att cellförändringarna återbildades hos 84 procent. Motsvarande för kvinnor över 34 år var 40 procent. Hos kvinnor 34 år och yngre beräknades att 8–24 procent utvecklades till en allvarligare cellförändring eller till en infiltrerande cancer. För kvinnor över 34 år var motsvarande andel 42–88 procent.

Det måste betonas att de två senare studierna grundar sig på modeller som inte säkert avspeglar verkligheten.

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 för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Tillståndet definieras här som livmoderhalscancer.

Den infiltrerande livmoderhalscanceren har tydliga förstadier i form av cellförändringar i livmoderhalsen (se punkt 2) som går att upptäcka innan en infiltrerande cancer utvecklas. Cellförändringarna som sådana ger inga symtom. År 2012 registrerades 4 534 fall av CIN3 i det nationella cancerregistret [3]. Till detta kommer nästan 6 000 fall med CIN2 [1].

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.

Cellprov för cytologi taget från livmoderhalsen är sedan 1960-talet etablerat som screeningtest för livmoderhalscancer och dess förstadier. I och med att HPV-infektionens betydelse för utveckling av livmoderhalscancer blivit klarlagd, har test för HPV-infektion utvecklats och utvärderats som screeningtest.

Det finns drygt 40 CE-godkända HPV-test idag och Food and Drug Administration i USA har godkänt ett antal. Testernas karaktäristika och effektivitet är väl kända och utvärderade. Det mest spridda testet, Hybrid Capture 2 (HC2) (Qiagen), som också varit underlag för de flesta studier som har gjorts, är ospecifikt för HPV-typ, medan alla övriga ger någon information om HPV-typ. Två test kan idag särskilja HPV 16, 18 och övriga hrHPV (13 stycken). För att standardisera resultaten och kvalitetskontrollera testerna har man inrättat två globala referenslaboratorier för HPV-test, varav ett finns vid Karolinska Institutet/Karolinska universitetetslaboratoriet i Stockholm.

I större delen av Sverige används idag så kallat vätskebaserat cellprov, det vill säga provet från livmoderhalsen sparas i en vätska som sedan kan analyseras för både HPV och celler.

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.

Vid ett positivt HPV-test kan man göra en kolposkopi direkt eller så gör man en cytologisk undersökning för att utreda vilka som behöver utredas vidare, så kallad triage. Om man använder vätskebaserat cellprov kan detta göras utan att kvinnan behöver komma tillbaka för att ta ett nytt prov. Finner man cytologiska förändringar görs en kolposkopi och man tar då vanligen riktade biopsier från livmoderhalsen. Om det i biopsierna finns atypier/dysplasier motsvarande CIN2 eller högre (CIN2+) görs en så kallad konisering varvid slemhinnan och underliggande vävnad i den så kallade transformationszonen tas bort. Tidigare gjordes detta med kniv men idag görs det med en destruktion med laser, frysbehandling eller med en så kallad resektionsslynga. Fördelen med den senare tekniken är att man med denna får vävnadsbitar som kan undersökas mikroskopiskt avseende diagnos och utbredning av cellförändringarna eller en infiltrerande cancer. Ingreppet sker polikliniskt/dagkirurgiskt. I cirka 95 procent av fallen räcker det med ett sådant ingrepp för att få bort och bota cellförändringarna [1].

I det nationella kvalitetsregistret för förebyggande av livmoderhalscancer i Sverige [1] registreras cirka 9 000 nya fall av CIN2+ per år. Om man förutsätter att de flesta av dessa genomgår en behandling och att screeningprogrammet förebyggt 1 000–1 500 fall av cancer per år (punkt 1) så behöver man göra 6–9 behandlingar för att förebygga ett fall av infiltra-

rande cancer. Det bör påpekas att ovanstående uppskattning bygger på framskrivningar och antaganden som inte är helt underbyggda. Resultatet är dock i linje med andra studier. Bergström et al [19] beräknade i en modell baserad på incidensen av cancer in situ 1960–1970 och infiltrerande cancer 1960–1985 att man behövde upptäcka 100 fall av cancer in situ för att uppnå en minskning med tio fall av cancer efter tio år. I en ny studie från Danmark fann man att åtta fall av CIN behöver behandlas för att ett fall av cancer ska förebyggas [20].

Vid en infiltrerande livmoderhalscancer som går att operera görs oftast en stor operation där livmoder och övre delen av slidan tas bort tillsammans med lymfkörtlar i lilla bäckenet (radikal hysterektomi). Hos yngre kvinnor med begränsad sjukdom kan man också överväga en trachelektomi där man via vagina bara avlägsnar livmoderhalstappen och den övre delen av vagina vilket möjliggör senare graviditet. I de fall som inte går att operera används ofta strålbehandling men i vissa fall kan man bara ge understödande och lindrande behandling.

Konisering medför en ökad risk för förtidig förlossning vid efterföljande graviditeter. Risken är förhöjd under hela graviditeten. Vartefter nya operationstekniker har införts förefaller risken dock ha minskat.

I en registerstudie i Norge [21] fann man att andelen som förlösts i graviditetsvecka 24–36 var 17 procent hos de kvinnor som genomgått en konisering medan motsvarande andel bland kvinnor som inte koniserats var 6,2 procent. Den relativa risken för en sen abort före vecka 24 var 3,3 (95 % KI, 2,9 till 3,7). Den relativa risken för förtidig förlossning i vecka 24–27 var 4,4 (95 % KI, 3,8 till 4,9) och den minskade sedan successivt till 2,4 (95 % KI, 2,3 till 2,5) i vecka 33–36. I studien anges inte på vilket sätt koniseringen gjorts men då den omfattade åren 1967–2003 kan man anta att det i varje fall i början av perioden i stor utsträckning användes kall kniv.

De norska fynden bekräftas också i en översikt av Arbyn et al [22] där man sammanfattade 20 studier 1979–2007. Här kunde man identifiera metodikerna och risken för förtidig förlossning var störst för konisering med kall kniv (Tabell 2).

Tabell 2 Risk för förtidig förlossning efter konisering med olika tekniker [22].

| Metod | Förlossning före v. 32/34 Relativ risk (95% KI) | Förlossning före v. 28/30 Relativ risk (95% KI) | Låg födelsevikt <2 000 g Relativ risk (95% KI) |
|----------------|--|--|--|
| Kall kniv | 2,78 (1,72; 4,51) | 5,33 (1,63; 17,40) | 2,86 (1,37; 5,97) ^a |
| Frysbehandling | 0,88 (0,49; 1,56) | 0,74 (0,28; 1,97) | – |
| Slyngdiatermi | 1,20 (0,50; 2,89) | 0,44 (0,24; 0,82) | 1,29 (0,42; 4,00) ^a |

a = endast en studie

I senare studier där ingreppet gjorts med resektionsslynga är den rapporterade risken för förtidig förlossning betydligt lägre [23, 24] och inte alltid signifikant ökad [25-27]. Detta talar för att den förhållandevis stora riskökning som man sett i tidigare studier är kopplad till äldre metoder för konisering. Det finns dock nya data som visar en riskökning som är lika den man fann i de tidigare studierna [28, 29]. Faktorer som visats spela roll för risken för förtidig förlossning är upprepade ingrepp i livmoderhalsen [24, 29, 30], omfattningen på ingreppet och den kvarvarande längden på livmoderhalstappen [26, 30-32] samt graviditet inom 12 månader efter ingreppet [33].

Det har antagligen också betydelse hur jämförelserna gjorts i studierna. Vanligen har man jämfört kvinnor som genomgått en konisering med kvinnor som inte gjort det. I andra studier har man jämfört risken hos kvinnor som fött barn före och efter en konisering och då förefaller riskökningen vara mindre [23, 34, 35]. I studier där man jämfört kvinnor med cellförändringar som bara kolposkoperats med kvinnor med cellförändringar som kolposkoperats och genomgått en konisering, fann man små eller inga riskökningar [34, 36]. Detta skulle kunna tala för att det finns en gemensam faktor som både påverkar risken att få cellförändringar och att föda för tidigt.

Det finns inga publicerade svenska data rörande förtidig förlossning efter ingrepp för cellförändringar i livmoderhalsen.

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.

Sökningen har fokuserat på randomiserade studier, på annat sätt kontrollerade studier och översikter där man jämfört konventionellt cellprov för cytologi, så kallat Pap-smear, med cellprov för HPV-test som primärt screeningtest för livmoderhalscancer. Man kan tänka sig flera olika strategier för användning av cellprov för HPV-test som primärt screeningtest, till exempel:

1. HPV-test enbart
2. HPV-test och cytologi hos alla
3. HPV-test och triage med cytologi hos HPV-positiva
4. HPV-test och triage med nytt HPV-test hos HPV-positiva.

Den litteratur som identifierats omfattar de tre första alternativen där större delen behandlar alternativ två och tre.

I WHO:s riktlinjer för livmoderhalscancerscreening från 2013 [37] står: ”Use a strategy of screen with an HPV test and treat, over a strategy of screen with cytology followed by colposcopy (with or without biopsy) and treat. However, in countries where an appropriate/high-quality

screening strategy with cytology followed by colposcopy already exists, either an HPV test or cytology followed by colposcopy could be used.”

WHO:s riktlinjer är menade att kunna användas under alla ekonomiska förhållanden i världen vilket är varför man anger ”screen (HPV) and treat” utan triage som grundalternativ. Detta medför att ett stort antal kolposkopier kommer att utföras i onödan. HPV-testet torde vara mer robust och lättare att standardisera i stora delar av världen jämfört med cytologi. Dock anges att i den mån man har resurser och en väl fungerande cytologisk verksamhet så kan man använda cytologi eller HPV innan kolposkopi. Triage efter det första screeningtestet för att begränsa antalet kolposkopier nämns inte i riktlinjen. WHO:s riktlinjer torde därmed inte bli aktuella för Sverige.

Effekter relaterade till förebyggande och upptäckt av livmoderhalscancer

Sammanfattning

Sammanfattningsvis så har HPV-test med cytologiskt triage visats ha en högre sensitivitet än cytologi. Med ett screeningintervall på tre år finner man fler CIN2+ vid första screeningtillfället med HPV-test än med cytologi medan man vid andra screeningtillfället tvärtom finner färre. Om man slår ihop screeningtillfälle ett och två så är upptäcktsfrekvensen lika för HPV-test och cytologi. Detta tyder på att man med HPV-test hittar cellförändringarna tidigare. De kan då behandlas effektivare varvid risken att utveckla en infiltrerande cancer förefaller att minska.

I en poolad analys där data på individnivå från fyra randomiserade studier kombinerats till en ny analys, fann man att risken att utveckla en infiltrerande cancer minskade med 40 procent hos alla som HPV-testats [38]. Hos dem som vid första testet var HPV-negativa minskade risken med 70 procent. Riskminskningen var störst hos kvinnor 30–34 år. Det bör betonas att den största av de ingående studierna från Italien bidrar med den största effekten i analysen.

Specificiteten för enbart HPV-test att hitta CIN2+-förändringar är sämre än för cytologi men den ökar om man använder cytologi som triage men inte till samma nivå som för cytologi. Skillnaden är 4 till 5 procent. Detta innebär att fler kvinnor har ett positivt test med HPV-test än med cytologi utan att för den skull ha en CIN2+-förändring vid en kolposkopi. Detta avspeglas också i ett lägre positivt prediktivt värde (PPV). En minskning av specificiteten från till exempel 98 till 96 procent innebär att dubbelt så många kommer att kallas till en uppföljande undersökning. Även om antalet kvinnor som remitteras för kolposkopi kan begränsas med triage med cytologi kommer väsentligt fler kvinnor få besked om ett icke-normalt prov med de psykologiska effekter som detta kan innebära. På samma gång missas färre kvinnor av dem som bär på cellförändringar. Eventuellt ökar också antalet ingrepp som konisering men det är i så fall efter positiva biopsier och det är därmed medicinskt motiverat.

En riskminskning för att utveckla infiltrerande cancer om man testar med HPV kan inte påvisas hos kvinnor under 30 år jämfört med cytologi. Specificiteten för HPV-test förefaller vara lägre hos kvinnor under 30 år jämfört med äldre kvinnor.

Risken att utveckla en CIN2+ inom fem år efter ett negativt HPV-test är samma som den inom tre år efter en negativ cytologi. Detta förklarar sannolikt den minskade risken för att utveckla en infiltrerande cancer som man fann i den poolade analysen [38] av de randomiserade studierna i vilka man tagit HPV-test vart tredje år. Om man istället förlänger screeningintervallet för HPV-test till fem år så uppnår man sannolikt ingen riskminskning för infiltrerande cancer eftersom man då hamnar på samma risknivå som om man gör cytologi vart tredje år. Man kan istället sannolikt spara resurser. Risken att utveckla en infiltrerande cancer inom tio år efter två negativa HPV-test med tre års intervall är mycket liten.

Att analysera både HPV-test och cytologi hos alla tillför mycket lite (4–6 procents ökning i relativ sensitivitet för CIN2+) jämfört med att analysera HPV hos alla och cytologi hos de som är HPV-positiva.

Hur allt detta kommer att påverkas av den vaccination mot HPV-infektion som nu sker hos tonårsflickor kan inte överblickas utan måste följas noga, till exempel i kvalitetsregistret. Den första årskullen av flickor som vaccinerats med någorlunda god täckning kommer inom några år att vara 23 år och blir då kallade för cellprovtagning.

Sensitivitet, specificitet och positivt prediktivt värde (PPV)

När det gäller sensitivitet, specificitet och PPV har en poolad analys av tvärsnittsstudier fram till år 2005 [39] och ytterligare åtta enskilda studier publicerade efter år 2005 [40-47] hittats. I dessa studier har HPV och cytologi analyserats hos samtliga undersökta kvinnor vilket gör att man kan jämföra testens egenskaper mot varandra.

Sensitivitet (Tabell 7)

I en systematisk översikt med en metaanalys av studier från västvärlden fann man att sensitiviteten för HPV-test för CIN2+ var 96 procent (95 % KI, 95 till 98) och för CIN3+ 98 procent (95 % KI, 97 till 99) [48].

I en poolad analys av individuella data från drygt 60 000 kvinnor i åtta studier från Nordamerika och Europa fann Cuzick et al [39] en sensitivitet för HPV-test för att upptäcka CIN2+ på 96,1 procent, och 96,1 procent för CIN3+. Motsvarande för cytologi var 53,0 och 55,0 procent. Det ska noteras att i denna översikt ingick cytologi från laboratorier med en standard som sannolikt inte motsvarar den hos svenska och nordiska laboratorier. I senare studier [40-43] varierade sensitiviteten för CIN2+ för HPV-test från 87,5 till 97,7 procent, och för cytologi från 36,3 till 71,3 procent. Den senare siffran är från de svenska universitetslaboratorierna i den enda svenska undersökning som har hittats [40].

Specificitet (Tabell 7)

I den poolade analysen av Cuzick et al [39] var specificiteten för CIN2+ 90,7 procent för HPV-test och 96,3 procent för cytologi. I de senare studierna ovan [40-43] varierade specificiteten för cellprov för HPV-test

med triage med cytologi från 90,3 till 95,0 procent, medan variationen för cytologi var från 96,8 till 99,6 procent.

Cuzick et al [39] fann att specificiteten för cellprov för HPV-test var lägre hos kvinnor under 35 år, 85,8 procent, mot 94,2 procent för de över 50 år. Motsvarande skillnad fanns inte för cytologi med en specificitet för dem under 35 år på 94,9 procent, och 97,6 procent för dem över 50 år. Samma mönster fann man i ARTISTIC-studien [47] där specificiteten för cellprov för HPV-test för CIN2+ var 87,9 procent (95 % KI, 86,8 till 89,0) för kvinnor mellan 20 och 29 år, och 95,8 procent (95 % KI, 95,2 till 96,3) för dem mellan 30 och 39 år. Motsvarande för cytologi var 81,9 procent (95 % KI, 80,6 till 83,2) och 89,0 procent (95 % KI, 88,2 till 89,8).

PPV (Tabell 7)

PPV är vanligen lägre för cellprov med HPV-test än för cytologi. I tvärsnittsstudierna ovan varierade PPV för HPV-test för CIN2+ från 6,4 till 19,2 procent [40-44] och för cytologi från 7,1 till 70,0 procent [40-43].

Kombinationer av HPV-test och cytologi

Värdet av att på olika sätt kombinera HPV-test och cytologi har utvärderats i en systematisk översikt [48] och i Swedescreenstudien [40]. Arbyn et al [48] fann att den relativa sensitiviteten ökade 6 procent för CIN2+ och 4 procent för CIN3+ när cytologi analyserades hos alla som också HPV-testats jämfört med att cytologi analyserades hos enbart de som var HPV-positiva (1,06 (95 % KI, 0,97 till 1,16) för CIN2+ och 1,04 (95 % KI, 0,92 till 1,17) för CIN3+).

Naucler et al [40] utvärderade sensitivitet och PPV för olika screeningstrategier utgående från resultaten i interventionsarmen (cellprov för HPV-test och cytologi hos alla) i Swedescreen-studien. Jämfört med cellprov för cytologi enbart fann man att cellprov för HPV-test med triage med cytologi ökade sensitiviteten för CIN3+ med 30 procent (95 % KI, 9 till 54) utan att PPV minskade signifikant (relativt PPV 0,87 (95 %

KI, 0,60 till 1,26). Antalet test för att hitta ett fall av CIN3+ minskade från 169 till 146.

Om man använde cellprov för HPV-test och cytologi tillsammans som primärt screeningtest ökade sensitiviteten för CIN3+ med 35 procent (95 % KI, 15 till 60) jämfört med enbart cytologi medan PPV minskade signifikant (relativt PPV 0,42 (95 % KI, 0,28 till 0,61)). Antalet test för att hitta ett fall av CIN3+ ökade från 169 till 250 jämfört med cytologi enbart. För alla andra alternativ minskade PPV signifikant.

Kvalitet på cytologi

I den ovan refererade poolade analysen av Cuzick et al [39] fann man att sensitiviteten för CIN2+ i de olika studierna varierade mer för cellprov för cytologi (18,6–76,7 %) än vad den gjorde för HPV-test (85–100 %). En möjlig förklaring är att medan cytologi är en individuell bedömning och därmed svårare att standardisera så är HPV-test ett laborietest som lättare låter sig standardiseras.

Sammanställningar om prestanda för cytologi, konventionell eller vätskebaserad, ska värderas med skepsis eftersom kvalitetsskillnaderna mellan olika laborier internationellt är betydande. Det är däremot väsentligt att känna till prestanda och kvalitet på den cytologi man använder. Värdering av sensitivitet kräver uppföljning av de testnegativa vilket i sin tur kräver att det finns en känslig referensmetod och parallella prover eller en guldstandardvärdering av samtliga testnegativa. Därför kan detta inte göras i rutin utan i princip endast inom ramen för studier. I Naucler et al 2009 [40] fann man att den sammanvägda sensitiviteten för cytologi från fem svenska universitetslaborier var 71,3 procent. Även om det sannolikt finns vissa kvalitetsskillnader mellan laborier i Sverige ter det sig rimligt att betrakta detta som ett mått på sensitiviteten i de svenska cytologibaserade screeningprogrammen. Det ska noteras att små numeriska skillnader i specificitet får stor betydelse i screeningsammanhang. Till exempel innebär en minskning av specificitet från 98 till 96 procent en dubbling av antalet falskt positiva prover.

Effekten i ett screeningprogram är inte helt beroende av det enskilda testets prestanda utan också hur många test som görs under tiden för den subkliniska utvecklingen (sojourn time). Under de dryga tio år man räknar att en CIN3 genomsnittligt behöver för att utvecklas [17, 18] till en infiltrerande cancer erbjuds idag tre cellprov (ett vart tredje år) för cytologi. Det enskilda provets begränsade sensitivitet kan då kompenseras genom att upprepningen ger en bättre chans att hitta en cellförändring. Detta är bakgrunden till att ett så pass okänsligt test som cellprov för cytologi har lett till så stora framgångar i livmoderhalscancerscreening. Det ska noteras att programmets specificitet också förändras (försämras) med upprepad provtagning.

Antal upptäckta fall (Tabell 8)

När det gäller möjligheten att finna fler förstadier och infiltrerande cancrar har litteratursökningen funnit åtta randomiserade studier med ett eller två screeningtillfällen [47, 49-55] och tre systematiska översikter [48, 56, 57] med metaanalyser som grundar sig på ett urval av eller alla de randomiserade studierna. Vidare finns en studie där primära individ-data från flera studier sammanställts i en poolad analys som utvärderar effekten av HPV-test jämfört med cytologi [38]. I denna studie har man också gjort nya uppföljningar av de enskilda studierna, och uppföljningstiden av de ingående studierna har därmed förlängts [38]. Studien baserar sig därmed till viss del på data som tidigare inte publicerats.

Resultaten i de randomiserade analyserna är likartade och man finner att man med cellprov för HPV-test med triage med cytologi hittar fler fall med (ökad incidens av) CIN2+ och CIN3+ i den första screeningomgången medan dessa blir färre än med cellprov för cytologi vid det andra tillfället. Sammantaget är det inte någon skillnad i upptäcktsfrekvensen om man slår ihop första och andra screeningtillfället.

Incidenskvoten, det vill säga antalet fall som upptäcks vid cellprov för HPV-test i förhållande till det antal som upptäcks vid cellprov för cytologi vid första screeningtillfället i de randomiserade studierna, är i metaanalyserna sammanfattade i Tabell 3. Detta kan tolkas som om att man

hittar en andel av fallen i ett tidigare skede om man använder cellprov med HPV-test.

Tabell 3 Incidenskvot för HPV-test kontra cytologi för upptäckt av cellförändringar i tre metaanalyser.

| Studie | CIN2+ första screening-tillfället % (95% KI) | CIN2+ andra screening-tillfället % (95% KI) | CIN2+ första och andra screening-tillfället tillsammans % (95% KI) | CIN3+ första screening-tillfället % (95% KI) | CIN3+ andra screening-tillfället % (95% KI) | CIN3+ första och andra screening-tillfället tillsammans % (95% KI) |
|-----------------------------|--|---|--|--|---|--|
| Bouchard-Fortier et al [56] | 1,41 (1,12; 1,76) | 0,77 (0,63; 0,93) | 1,20 (0,99; 1,46) | 1,15 (0,99; 1,33) | 0,68 (0,55; 0,85) | 1,00 (0,87; 1,14) |
| Murphy et al [57] | 1,52 (1,15; 2,00) | 0,57 (0,45; 0,71) | 1,19 (0,94; 1,50) | 1,67 (1,27; 2,19) | 0,49 (0,37; 0,66) | 1,09 (0,84; 1,42) |
| Arbyn et al [48] | 1,39 (1,23; 1,28) | – | – | 1,28 (1,09; 1,51) | 0,43 (0,33; 0,56) | – |

Infiltrerande cancer (Tabell 4 och 8)

Infiltrerande cancer är ett utfall som är förhållandevis sällsynt och de enskilda randomiserade studierna har inte tillräcklig styrka för att kunna utvärdera detta. I den poolade analysen [38] av de fyra randomiserade studierna med två screeningtillfällen [47, 51, 53, 54] räcker dock antalet händelser, och uppföljningen blir också tillräckligt lång för att man ska kunna göra en meningsfull analys [38]. Totalt hade 176 464 kvinnor randomiserats i de fyra studierna. Medianuppföljningstiden var 6,5 år. Fynden sammanfattas i Tabell 4.

Tabell 4 Incidenskvot för upptäckt av infiltrerande livmoderhalscancer [38].

| | Incidenskvot (HPV-test/cytologi) |
|--|---|
| Totalt för alla | 0,60 (95% KI, 0,40; 0,89) |
| Före 2,5 års uppföljning | 0,79 (95% KI, 0,46; 1,36) |
| Efter 2,5 års uppföljning | 0,45 (95% KI, 0,25; 0,81) |
| För de med negativt test vid inklusion i studierna | 0,30 (95% KI, 0,15; 0,60) |
| För skivepitelcancer | 0,78 (95% KI, 0,49; 1,25) |
| För körtelcellscancer | 0,31 (95% KI, 0,14; 0,69) |

Slutsatsen i studien var att totalt sett minskade risken att utveckla en infiltrerande livmoderhalscancer med 60–70 procent hos de som var HPV-negativa från början, och för alla minskade den med 40 procent [38]. Hos de som var negativa från början var den kumulerade incidensen av invasiv cancer helt lika för HPV-test och cytologi upp till cirka tre år efter första testet. Därefter ökade incidensen mer för dem som testats med cytologi enbart jämfört med de som tagit ett cellprov med HPV-test med triage med cytologi.

Cellprov för HPV-test förefaller vara mer effektivt för att hitta förstadier till körtelcellscancer än cellprov för cytologi [38] (Tabell 4). Detta kan ha betydelse för handläggningen av kvinnor med en långvarig HPV-infektion och där cytologi är upprepat negativ. Det finns idag ingen kunskap om hur dessa kvinnor ska handläggas men det kan finnas skäl till att göra en kolposkopi med biopsi eller en skrapning i livmoderhalsen för att finna en körtelcellscancer.

År 2012 fann man totalt 484 fall av infiltrerande livmoderhalscancer i Sverige och 346 av dessa diagnosticerades hos kvinnor 30–70 år (åldersspannet är valt för att tillåta en cancerutveckling av förstadier i åldersintervallet 23–60 år) [58]. Man har funnit att cirka en tredjedel av alla cancrar upptäcks hos kvinnor som tagit ett prov (normalt eller avvikande) inom det rekommenderade intervallet [6] vilket motsvarar cirka 115 fall.

I den poolade analysen minskade risken att utveckla en infiltrerande cancer med 40 procent [38] motsvarande 46 fall som skulle kunna undvikas per år.

Det finns dock en osäkerhet i detta då det alltid kommer att finnas andra faktorer och kvalitetsbrister, till exempel ofullständiga utredningar, felaktigt tagna prover etcetera, som påverkar det antal fall som är möjliga att påverka med ett HPV-test. Samtidigt har HPV-testet en högre sensitivitet som så att säga sträcker sig över en längre tid och detta innebär att man i gruppen som kommer oregelbundet sannolikt kan förebygga ett antal fall. Det troliga är att ett byte till HPV-testning kan förebygga ett drygt 50-tal fall av infiltrerande cancer per år. Högt räknat kan det röra sig om upp till 100 fall om man kan få en bra effekt bland de som kommer oregelbundet och om kvalitetsbrister i testningen och uppföljningen kan minskas. Detta förutsätter att kvinnor kommer till test i samma utsträckning som idag, att screeningintervallet är oförändrat och att den uppskattade minskningen av risken att få en infiltrerande cancer är sann. Det måste alltså betonas att denna beräkning innehåller ett antal antaganden och grundar sig på endast en studie, varför den måste ses som osäker.

Dödlighet (Tabell 8)

Död i livmoderhalscancer är en mycket sällsynt händelse i förhållande till det antal kvinnor som deltar i screening. Det krävs långa uppföljningstider hos många kvinnor för att kunna utvärdera dödlighet.

Idag finns bara en randomiserad studie som undersöker dödlighet i livmoderhalscancer för olika screeningtest. Studien kommer från Indien [55]. Effekten på dödlighet analyserades för cellprov för HPV-test, cellprov för cytologi, visuell inspektion av slemhinnan efter pensling med ättiksyra (VIA) och ”standard care”. Studien är klusterrandomiserad där varje kluster var en av 52 byar. Uppföljningstiden var fyra till sju år. Screening gjordes bara vid ett tillfälle. Studien har kritiserats av etiska skäl då man hade en kontrollarm som bara fick ”standard care” vilket innebar att man inte gjorde någon organiserad intervention, trots att

cellprov för cytologi anses vara den beprövade metoden för screening för livmoderhalscancer i världen.

I publikationen [55] är studiens resultat beräknade med ”standard care” som baslinje och man fann att gruppen som HPV-testats hade en minskad risk för både avancerad cancer (FIGO stadium II eller högre) och död i livmoderhalscancer medan man inte fann någon minskning för grupperna med cellprov för cytologi och VIA. Utifrån data i Tabell 4 i publikationen kan man beräkna relativa risker i en jämförelse mellan cellprov för HPV-test och cytologi. Den relativa risken för avancerad cancer och död i livmoderhalscancer blir då 0,63 (95 % KI, 0,42 till 0,95) respektive 0,59 (95 % KI, 0,39 till 0,96).

Ålder

Livmoderhalscancerscreeningen i Sverige börjas idag vid 23 års ålder och sista inbjudan ska göras vid 60 års ålder. Det är viktigt att det finns ett sista adekvat test innan man avslutar kontrollerna.

Cytologi

I en uppföljning av alla fall av livmoderhalscancer som rapporterats till cancerregistret 1999–2001 i Sverige fann man att cirka 5 procent av alla kvinnor som fick diagnosen var under 30 år och av dem hade mer än hälften inte deltagit i screeningprogrammet (37 fall av totalt 63) [6]. Oddskvoten att få en infiltrerande cancer i åldersgruppen 21–29 för de kvinnor som inte deltagit i screeningprogrammet var 2,37 (95 % KI, 1,36 till 4,13) jämfört med de som deltagit.

Det finns data från nationella uppföljningar som visar på en positiv effekt av cellprov för cytologi också i åldrar över 60. I England har man påvisat 83 procents riskreduktion för att utveckla en infiltrerande cancer i åldersgruppen 55–69 om man tar cellprov för cytologi vart femte år [59]. Liknande resultat kommer från Finland där man i åldersgruppen 40–65 påvisade en minskad risk på 51–66 procent [60] och oddskvoten för att dö av en livmoderhalscancer var 0,29 (95 % KI, 0,16 till 0,54) för de i åldersgruppen 55–69 som deltog i screeningprogrammet [61].

I samma uppföljningar ser man en mycket liten eller ingen effekt i de yngre åldersgrupperna [59-61]. Detta kan bero på att det är färre fall bland de yngre vilket minskar möjligheten att påvisa en minskad förekomst av infiltrerande cancer.

HPV-test

Hos kvinnor under 30 år har man inte kunnat påvisa att cellprov för HPV-test är mer effektivt för att förebygga infiltrerande cancer än cytologi. Specificiteten för HPV-test är lägre hos de yngre än hos de äldre kvinnorna. Det är vanligt att kvinnor under 30 har en HPV-infektion, också med högrisktyper. De flesta av dessa infektioner läker dock ut av sig själva och få blir långvariga. Det kan finnas en risk för en överdiagnostik av CIN2 hos de yngre kvinnorna. De flesta av dessa cellförändringar återbildas av sig själva. En behandling av alla skulle därmed innebära en överbehandling. Litteraturen är dock sparsam och det vetenskapliga underlaget är därmed litet.

Man har inte kunnat påvisa någon skillnad i risken att utveckla infiltrerande cancer mellan cellprov för HPV-test och cellprov för cytologi hos kvinnor under 30 års ålder (incidenskvot 0,98 (95 % KI, 0,19 till 5,20)) [38]. Den största skillnaden i risk till förmån för HPV-testning fanns i åldersgruppen 30–34 (incidenskvot 0,36 (95 % KI, 0,14 till 0,94)).

I POBASCAM-studien [53] var incidenskvoten för CIN3+ mellan interventions- och kontrollgrupp i åldersspannet 29–33 år 0,97 (95 % KI, 0,74 till 1,27).

I den italienska NTCC-studien fann man en hög incidenskvot (relative detection rate) för CIN2 i åldersspannet 25–29 år, 8,81 (95 % KI, 3,39 till 13,68), och 3,41 (95 % KI, 2,02 till 5,75) i gruppen 30–34 år. Författarna tolkade detta som en överdiagnostik av CIN2 i gruppen 25–29 år [54].

I en poolad analys av individuella data från drygt 60 000 kvinnor i åtta studier från Nordamerika och Europa fann Cuzick et al [39] att specificiteten för cellprov för HPV-test för CIN2+ var lägre hos kvinnor under

35 år, 85,8 procent, mot 94,2 procent för de över 50 år. Skillnaden för cytologi var mindre, 94,9 procent jämfört med 97,6 procent.

Liknande resultat rapporteras i den finska screeningstudien [49] där specificiteten för CIN2+ i gruppen 25–34 år var 98,6 procent för cytologi, 84,0 procent för cellprov för HPV-test och 98,2 procent för cellprov för HPV-test och triage med cytologi. Den relativa risken för ett falskt positivt resultat i förhållande till cytologi var 11,2 (95 % KI, 8,90 till 14,0) för cellprov för HPV-test och 1,26 (95 % KI, 0,95 till 1,69) för cellprov för HPV-test med triage med cytologi. Samma mönster sågs för CIN3+.

Även i ARTISTIC-studien [47] fanns ett likande åldersmönster. Specificiteten för HPV-test och triage med cytologi för CIN2+ var 87,9 procent (95 % KI, 86,8 till 89,0) för dem 20–29 år och 95,8 procent (95 % KI, 95,2 till 96,3) för dem 30–39 år. Motsvarande för cytologi var 81,9 procent (95 % KI, 80,6 till 83,2) och 89,0 procent (95 % KI, 88,2 till 89,8).

I de randomiserade studierna är den övre åldersgränsen i flera studier 65 år [49, 50, 52, 55] men man har inte gjort några särskilda utvärderingar av effekten av HPV-test kontra cellprov för cytologi hos kvinnor i det övre åldersspannet.

Prevalens av HPV-infektion

HPV-infektion är betydligt vanligare hos unga kvinnor än hos äldre. Detta gäller också högrisktyperna.

Vanligen läker infektionen ut av sig själv men i vissa fall blir den långvarig med åtföljande risk för cellförändringar och cancer [13].

I en norsk studie rekryterades 896 kvinnor, 16–24 år gamla, under åren 1998–2000 och de följdes i fyra år (de var 20–28 år gamla vid studiens slut). Man fann att 26 procent var infekterade av minst en HPV-typ vid uppföljningstidens slut. Totalt hade 21 procent antingen HPV-typ 16 eller 18, och 2 procent hade båda [62].

I Danmark undersöktes 11 617 kvinnor (15–93 år) hos vilka HPV-test tagits och där cytologiprovet var normalt. Hälften av kvinnorna i åldersgruppen 15–24 hade en HPV-infektion och mer än 40 procent av dem var infekterade med högrisk-HPV. Motsvarande i gruppen 25–29 år var 35 respektive 30 procent, och i gruppen 30–34 år 23 respektive 20 procent. I gruppen 20–24 år hade 20 procent HPV 16 och/eller 18 och motsvarande andel i gruppen 25–29 år var 11 procent [63]. En felkälla kan vara att screeningprogrammet i Danmark startar vid 23 års ålder och prover tagna dessförinnan är opportunistisk screening eller prover tagna på grund av symtom, vilket innebär att andelen HPV-positiva kan vara överskattad i de yngsta åldersgrupperna. Andelen med HPV 16 eller 18 stämmer dock väl med den populationsbaserade studien i Norge som refereras ovan [62]. Liknande förhållanden fann man i ATHENA-studien i USA där 30,5 procent av 21–24-åringarna hade en hrHPV-infektion, 21,1 procent av 25–29-åringarna, 13,4 procent av 30–34-åringarna och 6,6 procent av 50–54-åringarna. Av alla kvinnor, 21–54 år gamla, hade 12,6 procent en hrHPV-infektion [64].

I screeningstudierna förefaller förekomsten av HPV-infektion inte vara riktigt lika hög som i befolkningsstudierna. Det kan möjligen förklaras av att metodiken för analys av HPV är mer standardiserad i studierna. Man använder till exempel bara ett test medan det i befolkningsstudierna kan vara flera olika. I Swedescreen (som undersökte kvinnor 32–38 år) var det 6,8 procent som var hrHPV-positiva [65].

I den finska screeningstudien var andelen normala test i HPV-armen 82 procent i gruppen 25–34 år och 94 procent i gruppen 35–65 år medan motsvarande i cytologigruppen var 92 respektive 93 procent [50].

I POBASCAM-studien [53] hade 12 procent i gruppen 29–33 år ett positivt HPV-test vid första screeningtillfället medan motsvarande i gruppen 34–56 år var 4 procent. Biopsi togs från 4 respektive 3 procent efter triage med cytologi. I gruppen 29–33 år togs ett nytt HPV-test eller en biopsi hos 23 procent i HPV-testgruppen medan det i cytologigruppen gjordes hos 18 procent.

Screeningintervall

Intervallet i dagens screeningprogram är vart tredje år upp till 50 års ålder och därefter vart femte år till och med 60 års ålder. Totalt innebär detta 12 screeningtillfällen för de kvinnor som följer programmet. Intervallets längd bygger på den tid efter vilken risken att få cellförändringar/cancer efter ett negativt cellprov för cytologi är liten.

Risken att utveckla cellförändringar inom fem år efter ett negativt HPV-test motsvarar risken inom tre år efter en negativ cytologi. Se sammanställning i Tabell 5.

Tabell 5 Sensitivitet och risk för att utveckla CIN2+ eller CIN3+ tre och fem år efter ett normalt prov.

| | Sensitivitet CIN2+ 3 år efter ett normalt test, % (95% KI) [66] | Sensitivitet CIN2+ 5 år efter ett normalt test, % (95% KI) [66] | Sensitivitet CIN3+ 3 år efter ett normalt test, % (95% KI) [66] | Sensitivitet CIN3+ 5 år efter ett normalt test, % (95% KI) [66] | Risk att utveckla CIN2+ inom 5 år efter ett normalt test [43] | Kumulerad incidens av CIN3+ inom 5 år efter ett normalt prov, % (95% KI) [48] | Kumulerad incidens av CIN3+ inom 5 år efter ett normalt prov, % [67] |
|--------------------|--|--|--|--|--|--|---|
| Cytologi | 89,35 (76,85; 91,84) | 68,02 (58,75; 76,05) | 92,02 (80,59; 96,97) | 69,40 (57,30; 79,31) | 0,83% | | |
| HPV-test | 92,23 (84,58; 96,25) | 86,40 (79,21; 91,37) | 96,08 (85,62; 99,02) | 89,43 (80,10; 94,58) | 0,42% | | |
| cytologi-/ HPV- | | | | | | 0,18 (0,08; 0,29) | 0,22 (0,09; 0,37) |
| cytologi +/HPV- | | | | | | 1,24 (0,51; 1,96) | 2,72 (0,60; 5,99) |
| cytologi -/HPV+ | | | | | | 6,11 (4,03; 8,19) | 7,12 (4,68; 8,94) |
| cytologi +/HPV+ | | | | | | 17,40 (14,53; 20,26) | 34,47 (26,80; 45,38) |

Det faktum att risken att utveckla cellförändringar eller infiltrerande cancer efter tre år är lägre efter ett negativt HPV-test än efter en negativ cytologi kan användas på olika sätt. Om man behåller ett treårsintervall så kan man anta att man får den positiva anticancereffekten av HPV-testning som man finner i de randomiserade studierna och den poolade analysen [38], det vill säga man utnyttjar den högre sensitiviteten hos HPV-testet. Om man istället förlänger screeningintervallet till fem år får man med HPV-testning samma effekt som man får med dagens cytologi med treårsintervall men man frigör sannolikt resurser genom att glesa ut intervallet. Det kan vara så att ett för kort intervall innebär att man hittar en större andel kortvariga infektioner som i stor utsträckning självläker medan om man har ett längre intervall finner en större andel av de långvariga infektioner som ger en ökad risk för utveckling av cancer.

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.

Screening med cellprov för cytologi är etablerat i Sverige och totalt testades år 2013 64 procent av de som kallas i det ordinarie screeningprogrammet inom 1 år [1]. Hos många tas det också prov i andra sammanhang, exempelvis rutinbesök hos gynekolog. År 2013 hade 80 procent av dem som kallas tagit ett cellprov inom de 3,5 senaste åren och motsvarande andel för de senaste 5,5 åren var 91 procent [1]. Anslutningen till dagens screeningprogram är därmed hög även om en del av testningen sker utanför programmet. En relativt stor andel (omkring 15 procent) kommer oregelbundet och följer inte det rekommenderade treårsintervall.

Hur viljan att delta i screeningprogrammet skulle påverkas av en övergång till cellprov för HPV-test är oklart. Det är ingen skillnad på den praktiska provtagningen, och om man använder vätskebaserat cellprov så kan både HPV-testet och en eventuell uppföljande cytologi göras på samma prov utan att kvinnan behöver återkomma för ett nytt test. Det som kan påverka deltagandet är oro och funderingar kring HPV-testet och en eventuell infektion.

Studierna som identifierats är heterogena där några inte hade acceptans för HPV-screening som primär frågeställning. Dessutom gäller de flesta

studierna HPV som triage efter cytologisk avvikelse. Det finns inga data på hur detta skulle uppfattas i en rutinmässig screening då HPV-test ännu inte är fullt etablerat i några nationella program. Det finns dock inga tydliga indikationer på att färre kvinnor skulle komma till en screening med cellprov för HPV-test än med cytologi.

Studierna kan delas in i sådana som undersökt en hypotetisk frågeställning hos kvinnor som deltar i screeningprogram och sådana som undersökt kvinnor som verkligen screenats med HPV-test.

Philips et al [68] undersökte inställningen till införande av HPV-triage i det ordinarie screeningprogrammet hos kvinnor i screeningålder i England. Totalt 5 000 kvinnor fick ett frågeformulär i brev och 1 141 svarade, det vill säga drygt 20 procent. Inställningen till screeningprogrammet med cytologi var mer negativ hos de äldre kvinnorna medan högutbildade och de med hög hushållsinkomst var mer positiva. Inställningen påverkades inte negativt av ett tänkt triage med HPV-test.

I en kvalitativ intervjustudie av 20 kvinnor i screeningålder i Ontario, Kanada undersöktes inställningen till HPV-triage efter positiv cytologi [69]. Övergripande fann man att kvinnorna hade dålig kunskap om HPV men efter information var det ingen som var negativ till ett HPV-test.

Dieng et al [70] frågade 1 279 kvinnor i Australien om deras önskemål om screening för livmoderhalscancer. Drygt hälften ville ha möjlighet att ta ett cellprov årligen och 85 procent ville ha en kombination med HPV-test.

I en norsk studie [71] randomiserades 6 757 kvinnor i åldern 25–69 år till tre olika inbjudningsbrev till screening: ett för cellprov för cytologi, ett för cellprov för HPV-test och ett för cellprov för HPV-test med utökad information om infektionens natur. Svarefrekvensen var drygt 50 procent. Man fann ingen skillnad mellan grupperna i viljan delta i ett screeningprogram med HPV-test eller att följas upp med HPV-test.

I Italien fann Zorzi et al [72] att deltagandet i screeningprogrammet i Venedig ökade från 43,9 till 60,6 procent efter det att man infört HPV-

test. Studien härrör från ett litet geografiskt område och deltagandefrekvensen för cellprov för cytologi före införandet av HPV-test var långt under den som vi idag har i Sverige.

I en klusterrandomiserad (15 mödravårdscentraler) studie av triage med HPV-test eller kolposkopi direkt efter fynd av ASCUS eller CIN1 accepterade 91 procent (1 600/1 752) av de kvinnor som föreslogs ett HPV-test, medan kolposkopi genomfördes hos 81 procent [73].

I en studie av HPV-test med cytologiskt triage hos kvinnor i åldern 25–64 år återkallades de som var HPV+/cytologi- för ett nytt HPV-test efter 1 år och 85,3 procent kom då till provtagning. Det var ingen skillnad mellan de olika åldersgrupperna [74]. Slutligen så fann man i tre av de randomiserade studierna (NTCC, POBASCAM, ARTISTIC) (Tabell 8) att 66–85 procent av kvinnorna kom till det andra testfallet och att denna andel var lika för både cellprov med cytologi och HPV-test. Dessa kvinnor kan antas ha en hög motivation att komma på det andra testet då de ursprungligen accepterat att vara med i de randomiserade studierna.

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 symtom eller inte. Om en stor andel av individerna inte genomgår de rekommenderade åtgärderna förrän de får symtom, finns det få fördelar med att diagnostisera tillståndet i ett tidigt skede.

Tillståndet definieras här som testpositiv.

Det finns idag etablerade program med regionala vårdprogram som styrdokument för nuvarande cytologibaserade screening. För diagnostik och behandling av livmoderhalscancer finns det regionala vårdprogram och ett nationellt vårdprogram utgående från landets regionala cancercentrum är under utarbetande.

Däremot saknas vårdprogram för screening för livmoderhalscancer som är baserade på primär HPV-testning.

9. Hälsovinster 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.

De möjliga vinsterna och negativa effekterna av ett byte av screeningstest från cytologi till HPV-test presenteras i tabell 6 nedan.

Tabell 6 Möjliga effekter av en övergång från cellprov för cytologi till HPV-test.

| | Effekt | Kommentar |
|---|---|--|
| Högre sensitivitet | Hittar fler fall | Ökad möjlighet att hitta cellförändringar och invasiv cancer i tidigare skeden. |
| Lägre specificitet | Fler positiva test Fler kolposkopier Eventuellt fler koniseringar | Fler som måste informeras och riskerar att oroas. Risk för onödiga kolposkopier. Oklart hur antalet koniseringar med åtföljande riskökning för förtidig förlösning skulle påverkas. Riskökningen med moderna operationstekniker förefaller relativt liten, dock saknas svenska data. |
| Lägre PPV | Samma som för specificitet | Samma som för specificitet. |
| Högre upptäcktsfrekvens vid första screeningtillfället, lägre upptäcktsfrekvens vid andra screeningtillfället | Hittar fallen tidigare | Tidigare upptäckt ger bättre möjlighet till behandling som kan vara förklaringen till att man har en lägre incidens av infiltrerande cancer efter en median-uppföljningstid på 6,5 år i den poolade analysen av Ronco et al [38]. |

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 fortsättning

| | Effekt | Kommentar |
|----------------------------------|--|--|
| Högre sensitivitet över tid | Förlängt screening-intervall, samma sensitivitet för HPV-test vid 5 år som för cytologi vid 3 år | Kan växlas in till 1. att öka upptäcktsfrekvensen av CIN2+ om man behåller ett 3-årsintervall eller 2. ett förlängt intervall till 5 år med samma upptäcktsfrekvens som vi idag har för cytologi och kan i så fall frigöra resurser. |
| Information om positivt HPV-test | Ger psykosocial påverkan med bland annat ökad oro, ångest, påverkan på sexualliv etc. (Tabell 9) | Den information som ska ges och som kan efterfrågas måste utformas noggrant. Effekten av informationen måste följas upp. |

Möjliga negativa effekter

Risk för förtidig förlossning

De negativa bieffekter som kan uppstå är kopplade till en eventuellt ökad frekvens av koniseringar med åtföljande risk för förtidig förlossning och reaktioner på information kring HPV-infektionen och dess natur samt om man befinner sig infekterad med HPV.

Det är inte helt klarlagt om en övergång till HPV-test skulle medföra fler koniseringar. I de randomiserade studier där man använt cytologi som triage vid HPV-positivitet fann man ingen ökning av andelen som biopsierats vid en kolposkopi i denna grupp jämfört med den grupp där cytologi använts som test [38]. Detta är dock något som måste följas om HPV-test införs och som kan få en betydelse för det hälsoekonomiska utfallet. Konisering med moderna tekniker medför till synes ingen stor ökning av risken för förtidig förlossning men svenska data saknas.

Psykosociala effekter

Sammanfattning

Det primära målet med ett HPV-test i detta sammanhang är att finna kvinnor som har cellförändringar. Sekundärt får man också reda på att man har en sexuellt överförd infektion som är vanlig, som inte kan behandlas men som vanligen läker ut.

Ett besked om HPV-positivitet kan, liksom ett besked om förekomst av cellförändringar, påverka kvinnor psykosocialt i screeningsituationen. Det har inte gått att kvantifiera denna påverkan. De flesta studier som har utvärderat psykologiska effekter av att få besked om HPV har gjorts då HPV-test använts i triage. Då innebär HPV-positivitet oftast också ett besked om att kolposkopi-undersökning ska göras vilket i sig kan vara oroande. I de få studier där HPV-test har använts som primär screeningmetod verkar beskedet om att man är HPV-positiv ge större psykologiska bieffekter än motsvarande besked om cytologiska förändringar. Detta har dock inte gått att kvantifiera. Mest påverkas de som får besked om både ett positivt HPV-test och, efter ett triage, en avvikande cytologi. Det går dock inte att avgöra om detta beror på HPV-fyndet eller det faktum att två prov istället för ett är avvikande och därmed förstärker effekten. Det går inte att göra någon kvantifiering av storleken på denna påverkan. Det som förefaller påverkas mest är ångest, oro och sexuell funktion. Det finns indikationer på att en utökad information om HPV-infektionens natur och särskilt den sexuella överföringen kan öka oron och osäkerheten mer än bara vetskapen om att testet är avvikande.

I flera studier minskar den psykosociala påverkan med tiden efter testet och beskedet. Detta gäller både efter cellprov för cytologi och för HPV-test. I de studier som undersökt det har man inte funnit någon påverkan på övergripande livskvalitet eller risken att utveckla psykisk sjukdom. Man fann i flera studier att kvinnorna hade dålig kunskap om HPV-infektioner och hade svårt att förhålla sig till vetskapen om att de har en HPV-infektion.

En övergång till HPV-test innebär att man från dagens situation där man vanligen fokuserar på information om cellförändringar kan behöva

informera om HPV-infektionen som sådan. I grund och botten är det dock ingen skillnad mellan screening med cytologi och HPV-test då genesen till cellförändringar är densamma. Sammantaget måste informationen om HPV-test och -infektion, både den som måste ges och den som kan efterfrågas, utformas noggrant och effekten av sådan information följas upp. En utförlig information skulle kunna övervägas men det finns också indikationer på att en utökad information om HPV-infektionens natur ger en ökad psykosocial påverkan.

Det är välkänt och det finns många undersökningar som visar att cellprov för cytologi och beskedet om ett avvikande sådant påverkar kvinnor psykosocialt (till exempel [75-82]). Det är inte målsättningen med denna rapport att utvärdera livmoderhalscancerscreening med cytologi varför den systematiska sökningen inte fokuserats mot psykosocial påverkan av detta.

Vi har identifierat 15 studier om psykologisk påverkan av HPV-test. I en av dessa har Hendry et al 2012 [83] i en systematisk översikt identifierat 17 studier från västvärlden som studerar hur kvinnor upplever HPV-testning och ett besked om positivt HPV-test. Sökningen gjordes i den studien fram till och med juli 2010. Sökning till den nu aktuella rapporten har därför i huvudsak fokuserat på studier publicerade efter detta datum men har också funnit tre relevanta studier som publicerats före juni 2010 [84-86] och som inte finns med i den systematiska översikten [83].

Den litteratur som identifierats är mångfacetterad men begränsad och omfattar små kvalitativa studier, förhållandevis stora observationsstudier, flera randomiserade studier och en systematisk översikt. Studierna kommer huvudsakligen från anglosaxiska länder och några studier från Sverige har inte hittats. De kvantitativa studier som identifierats har generellt stora bortfall och svarsfrekvensen i dessa är sällan över 50 procent. De kvalitativa studierna har ibland ett heterogent urval.

I de flesta studier av kvinnors reaktioner på HPV-test och besked om HPV-positivitet som identifierats ser man en psykosocial påverkan av detta (Tabell 9).

Enskilda studier (Tabell 9)

De enskilda studierna beskrivs kortfattat nedan.

I den systematiska översikten av Hendry et al [83] identifierades 17 studier om psykosociala ef-fekter vid HPV-testning och -infektion. Studierna var både kvalitativa och kvantitativa. Man fann att HPV-positivitet upplevs negativt av kvinnor, påverkar förhållanden och skapar rädsla. Trots detta ansågs HPV-test ofta vara ett bättre alternativ till cytologi i ett triage. Man fann också att kvinnor generellt förefaller ha dålig kunskap och vara dåligt informerade om HPV-test och HPV-infektion samt vad detta innebär. Slutsatsen i studien var att en förbättrad information kan motverka många av dessa negativa effekter.

I en både kvalitativ och kvantitativ undersökning av 200 HPV-positiva kvinnor i USA fann man en dålig kunskap om HPV-infektion och en klar känslomässig påverkan, bland annat ilska, efter beskedet från HPV-testet [87].

I en observationsstudie gavs 1 081 kvinnor i England information om HPV-infektion och tillfrågades därefter hur de i ett tänkt scenario skulle reagera på att få besked om ett avvikande test [88]. Av de tillfrågade uppgav 5,5 procent att de skulle uppleva ett avvikande cellprov för cytologi som skamfyllt medan 88 procent skulle uppleva oro. Vidare skulle 5,8 procent känna skam av att få ett positivt HPV-test och detta ökade till 14 procent om information om sexuell överföring lades till.

I en kvalitativ studie av 30 kvinnor med positivt HPV-test från den randomiserade primärscreeningsstudien ARTISTIC i England studerades upplevelsen av ett uppföljande HPV-test [89]. Kvinnorna upplevde en ökad oro direkt efter första testet. Oron klingade av med tiden och man upplevde ingen större oro inför nästa test. Om det andra HPV-testet också var positivt så reagerade man med stark oro. De flesta ville ha en kolposkopi istället för fortsatt uppföljning med cellprov för HPV-test.

I en studie fick 811 kvinnliga studenter i London ta ställning till olika alternativ av information kring HPV-infektion [90]. Dessa var

1. att HPV-infektion är sexuellt överförd och vanligt förekommande
2. att HPV-infektion är sexuellt överförd
3. att HPV-infektion är vanligt förekommande
4. ingen information

Utfallet mättes med ett eget frågeformulär med olika svarsalternativ som omfattade stigmatisering, skam samt oro inför de olika scenariona. Mest upplevelse av stigma, skam och oro fann man om informationen innehöll att HPV-infektion är sexuellt överförd men utan information om hur vanligt det är. Kunskap om hur vanlig HPV-infektion är gav mindre oro och skam.

I en studie inom TOMBOLA-studien, där kvinnor med avvikande cytologi (LSIL/ASCUS) randomiserades till uppföljande kolposkopi eller cellprov för cytologi undersöktes om det fanns andra faktorer än HPV-status som påverkade den psykosociala situationen [91]. HPV-test analyserades också men resultatet meddelades inte till kvinnorna. Utvärderingen gjordes med Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) och man fann ingen skillnad i orosgrad mellan de som var negativa respektive positiva för HPV-infektion. Slutsatsen var att de samband mellan HPV-status och oro som setts i andra studier kan bero på andra faktorer än att kvinnorna fått besked om testresultat.

I en kvalitativ studie från Irland intervjuades 27 kvinnor som efter ett avvikande cellprov för cytologi gjort ett HPV-test som triage. Man upplevde i allmänhet inte att HPV-testet som sådant påverkade dem särskilt utan den dominerande frågan var den positiva cytologin: ”I don’t care if it’s HPV or ABC, I just want to know if I have cancer”. En del kvinnor reagerade dock med skamkänslor, stigma, oro, självförebråelser, ånger och ångest över besked att vara HPV-positiv.

I en kvalitativ kinesisk studie av 20 kvinnor som befunnits vara HPV-positiva vid primär screening fann man ett mönster av ökad oro, rädsla samt svårigheter att diskutera frågan med sin partner [92].

Rubin et al [93] undersökte i USA 88 collegestudenter hos vilka både cytologi och HPV-test var positivt. Mer kunskap om HPV-infektion ledde till mer självförebåelser. Mycket tid gick åt att kliniskt diskutera vem som kan ha smittat och inkubationstider. Man fann också en osäkerhet över tid och flera olika copingstrategier.

Det finns flera studier där den psykosociala påverkan av cellprov för HPV-test och cytologi har utvärderats. Det går dock inte att dra några direkta jämförande slutsatser av dessa studier.

Men i de flesta förefaller ett besked om HPV-positivitet ge en större psykosocial påverkan än ett besked om avvikande cytologi.

I en australiensisk studie av 314 kvinnor med positiv cytologi randomiserades de till uppföljning med ett cellprov för HPV-test eller cytologi [94]. En tredje grupp gjorde sitt eget val efter information. Utfallet mättes med SF-36 Mental Health Subscale. HPV-testgruppen hade störst negativ psykosocial påverkan initialt men efter 12 månader var grupperna med cellprov för HPV-test och eget val mest nöjda.

I en norsk studie randomiserades 6 757 kvinnor i åldern 25–69 år till att få ett av tre olika inbjudningsbrev till screening: ett för cytologi, ett för HPV-test och ett för HPV-test med utökad information om infektionens natur [71]. Svarefrekvensen var drygt 50 procent. Man fann ingen skillnad i oro mellan de tre grupperna. Man fann dock att många hade svårt att förstå vad ett positivt HPV-test står för.

I en delstudie inom ramen för ARTISTIC-studien i vilken alla kvinnor tog både en cytologi och ett HPV-test skickades ett frågeformulär till 2 700 kvinnor två veckor efter besked om cytologin och, om de var randomiserade till detta, besked om HPV-status [84]. Svarefrekvensen var 70 procent. Man mätte ångest med Spielberg Stait-Trait Anxiety Inventory (STAI), generisk livskvalitet med General Health Questionnaire och sexuell tillfredställelse med Sexual Rating Scale. Hos de med normal eller mild atypi i cytologin påverkade beskedet om HPV-status inte allmän livskvalitet eller ångest. Däremot fann man en signifikant påverkan på sexuallivet hos de med normal cytologi men som fått ett besked

om HPV-positivitet vilket man inte fann hos dem som fått besked om ett avvikande cytologiprov.

I Kanada undersöktes kvinnor ingående i Canadian Cervical Cancer Screening Trial, där cellprov för HPV-test och cytologi togs hos alla deltagare [95]. Kvinnorna randomiserades till fyra armar:

1. utförlig HPV-information
2. kort HPV-information
3. utförlig information om prevention av livmoderhalscancer
4. kort information om prevention av livmoderhalscancer

Kvinnor som tidigare varit HPV-positiva uteslöts och den slutliga analysen omfattade 495 kvinnor. Den inbjudna gruppen omfattade 1 225 kvinnor och bortfallet var därmed stort. Ångest utvärderades med STAI och man mätte också i vilken mån kvinnorna tolererade osäkerhet. Övergripande så gav den utförliga informationen om HPV-infektion en större osäkerhet kring HPV och de med dålig tolerans för osäkerhet reagerade med stor oro på den utförliga HPV-informationen.

I en observationsstudie i England undersöktes 2 183 kvinnor från screeningprogrammet [85]. Fyra grupper jämfördes:

1. de med "borderline" eller "mildly dyskaryotic" celler i cytologin och HPV-positiva
2. de med samma cytologiutfall men HPV-negativa
3. de med "borderline" eller "mildly dyskaryotic" celler i cytologin som inte tagit ett HPV-test
4. de med normal cytologi

Man undersökte grad av ångest (STAI), allmän oro och oro för testresultatet. De med cellförändringar som också var HPV-positiva hade mer ångest och oro än de övriga grupperna. Minst påverkade var de med normal cytologi medan de med positiv cytologi och negativt HPV-test var lika påverkade som de med positiv cytologi utan att ha HPV-testats.

I en observationsstudie undersöktes 428 kvinnor i London inom det normala screening-programmet [86]. Man bedömde ångest med STAI och oro med Cervical Screening Questionnaire (CSQ). De med både

positiv cytologi och positivt HPV-test visade den största oron, medan de med normal cytologi men positivt HPV-test hade samma orosnivå som de med positiv cytologi och negativt HPV-test. Lägst orosgrad fann man hos de som var dubbelnegativa.

I en kvantitativ studie av 299 kvinnor från Hongkong fann man en större ångest och oro hos de med ASCUS och positivt HPV-test och de med ASCUS och negativt HPV-test [96]. I båda grupperna minskade den psykiska påverkan med tiden efter kolposkopin.

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 ställningstaganden i relation till ovanstående punkter i den etiska analysen.*

De viktigaste etiska frågorna kring en övergång till cellprov för HPV-test som primär screening för livmoderhalscancer gäller dels effekterna hos de kvinnor som testar sig, dels de effekter övergången kan få på deltagandet i screeningprogrammet. Dessutom behandlar vi i detta avsnitt etiska frågor kring screening av vaccinerade kvinnor, individuella önskemål om mer intensiv screening än vad som erbjuds i programmet samt forskning och uppföljning.

Effekter hos dem som deltar i screeningprogrammet

Själva provtagningen kan anses vara helt riskfri, men de gängse etiska kraven vid gynekologiska undersökningar måste uppfyllas så att kvinnan kan känna sig trygg med förfarandet. Överväganden kring frivillighet och integritet gäller för screeningprogrammet som sådant och påverkas inte av ett eventuellt byte från cytologi till HPV-test. Två slags mera specifika effekter på de kvinnor som testar sig behöver beaktas, nämligen dels den medicinska behandling som screeningen kan leda till, dels den oro och det stigma som ett positivt HPV-test kan ge upphov till.

Effekter av utförda koniseringar

Screeningprogrammets syfte, oavsett testmetod, är att det ska leda till medicinskt befogade koniseringar som förhindrar cancerutveckling. Detta är den avsedda positiva effekten av ett screeningprogram. De kända biverkningarna av konisering är ökad risk för spontanaborter och förtidsbörd. Riskerna för detta med modern operationsmetod är inte helt kända, men förmodas vara avsevärt mindre än med äldre metoder. Riskerna ger ingen anledning att inte erbjuda konisering på gängse indikationer, men det finns anledning att nogsamt undvika onödiga ingrepp, att inte ta bort mer vävnad än vad som är befogat och att noga följa upp operationerna. Uppföljning är ett etiskt krav eftersom den möjliggör förbättring av vården för framtida patienter. Det befintliga kvalitetsregistret är en viktig och ovärderlig del av underlaget för den uppföljning och forskning som behövs för att kvalitetssäkra screeningprogrammet.

Huvudalternativet för införandet av cellprov för HPV-test i screening torde vara att HPV-testet används primärt och att ett positivt HPV-test följs av en cytologisk analys (trriage) för att avgöra vilka kvinnor som bör genomgå kolposkopi. Vid kolposkopin görs oftast en biopsi vars utfall ligger till grund för beslut om eventuell konisering. När konisering sker på detta sätt förväntas införandet av HPV-test inte leda till någon avsevärd förändring av antalet koniseringar, jämfört med screening där cellprov för cytologi används primärt. Dock förekommer även diagnostisk konisering (utan histopatologisk indikation på tumör), och det är

angeläget att noga följa upp om frekvensen av sådana ingrepp påverkas av en förändring av screeningprogrammet.

Vid ett eventuellt införande av ett nationellt screeningprogram med HPV-test blir det nödvändigt att införa rutiner för åtgärder hos kvinnor som är HPV-positiva i flera upprepade tester men inte har cellförändringar. En möjlighet som diskuteras är att i sådana fall utföra konisering för att skydda mot utveckling av körtelcellscancer, trots att traditionella indikationer för detta ingrepp inte föreligger. Ett eventuellt beslut om en sådan förändring av praxis måste föregås av noggranna kliniska och etiska överväganden, där den riskminskning som operationen skulle leda till vägs mot ingreppets nackdelar. Det är också mycket angeläget att en sådan förändring följs upp med särskild dokumentation och kvalitetsregisteruppföljning av dessa patienter.

Med ett cellprov för HPV-test kan man troligen upptäcka förändringen några år tidigare än vad som annars skulle ha skett, varför koniseringen genomförs tidigare. Ett tidigare ingrepp kan förväntas ge säkrare effekt och dessutom mindre biverkningar. Samtidigt finns risken att man avlägsnar förändringar som annars skulle ha läkt ut av sig själva.

Oro och stigma

Det är enligt vår mening ett oavvisligt krav att kvinnan informeras om ett positivt HPV-test. Detta gäller även om det också finns en negativ cytologi, eftersom kunskapen om det positiva HPV-testet kan ha betydelse för kvinnans beslut om fortsatt deltagande i screeningprogrammet.

Samtidigt måste framhållas att det är av stor vikt på vilket sätt kvinnan informeras om ett positivt HPV-test. Ett sådant besked har nämligen två aspekter som gör frågan psykologiskt mycket känslig. Dels handlar det om en cancerrisk. Det finns en risk att beskedet felaktigt uppfattas som att man har eller kommer att få cancer [83]. Dels handlar det om ett sexuellt överförbart tillstånd, vilket kan leda till oro om smittan och till skamkänslor. Denna kombinerade psykologiska börda av cancerrisk och sexuell smitta kommer till allra största delen att drabba kvinnor vars HPV-infektion sedermera läker ut utan att leda till försämrad hälsa.

Traditionellt har informationen till kvinnor haft fokus på cellförändringarna och inte på orsaken till dessa.. Att inte belasta kvinnan med denna information har sin grund i att det inte finns några åtgärder som rekommenderas med anledning av den sexuella överförbarheten. Det bör också nämnas att detta förhållningssätt utvecklades i en tidigare period då det etiska kravet att ge patienten full information ännu inte fått lika starkt genomslag som idag och att screeningprogrammen utvecklades innan HPV ens var upptäckt och dess relation till cellförändringar okänd. Det är inte självklart att förhållningssättet blivit densamma om den utvecklats mot bakgrund av det etiska förhållningssätt som är gängse idag.

Inte heller vid ett positivt HPV-test föranleder den sexuella överförbarheten några åtgärder. Icke desto mindre är informationssituationen annorlunda i detta fall. Eftersom kvinnan informeras om att hon bär på ett virus blir frågan hur hon fått detta virus närmast oundviklig, och en upplysning om den sexuella överföringen blir i praktiken en ofrånkomlig del av den information som lämnas. Ett ytterligare skäl till detta är att informationen om vaccination mot HPV-infektion kan förväntas leda till avsevärt ökade kunskaper inom befolkningen om virusets betydelse för uppkomsten av livmoderhalscancer.

Sexuellt överförda sjukdomar betraktas ofta som skamliga. Detta gäller generellt i alla befolkningsgrupper, men särskilt för kvinnor i etniska och religiösa grupper med höga förväntningar om sexuell återhållsamhet [83]. Det bör i sammanhanget nämnas att genitala vårtor, som också är kopplade till HPV-infektion, har starkt negativa psykosociala konsekvenser [97]. För en kvinna som upplyses om att hon har en HPV-infektion uppstår svåra frågor om varifrån infektionen kommer, huruvida en partner varit otrogen, huruvida nuvarande och tidigare partners ska informeras, huruvida hon då själv kommer att bli anklagad för otrohet, huruvida hon riskerar att föra infektionen vidare och effekten på sexuella relationer i framtiden.

Allt detta ställer höga krav på sjukvården som måste kunna ta hand om kvinnor som blir oroliga eller osäkra på grund av ett positivt HPV-test. Ur etisk synvinkel är det viktigt att dessa kvinnor får en korrekt och begriplig information som bidrar till att undvika obefogad oro och

skamkänslor. En kärnfråga är om de psykologiska biverkningarna är skäl nog att avstå från cellprov för HPV-test som screening med dess positiva effekter i form av minskad risk för allvarlig sjukdom. Eftersom det i stort sett saknas erfarenhet av fullskalig primärscreening med HPV-test måste rutiner för information vid ett positivt testutfall byggas upp. Detta kan ske på grundval av erfarenheter från andra håll, men det måste framhållas att förhållningssätten till sexuell smitta kan förväntas vara olika i olika länder och i olika grupper. Därför är det angeläget att forskning om detta genomförs i Sverige och att denna forskning särskilt beaktar kulturella och andra skillnader inom landet.

Utländska studier tyder på att det är viktigt att infekterade kvinnor får information om den höga prevalensen av genital HPV-infektion, eftersom denna kunskap avsevärt kan minska risken för skam- och stigmakänslor [90]. Vidare förefaller det ha en positiv psykologisk effekt att få information om att infektionen kan ha överförts för länge sedan, vilket innebär att nuvarande sexualpartner(s) inte behöver ha med saken att göra [83].

En betydande del av bekymren kring ett avvikande testutfall handlar ofta om huruvida nuvarande och tidigare sexualpartners behöver informeras. Den gängse medicinska bedömningen är att detta inte behövs. Det huvudsakliga skälet till denna bedömning är att infektionen är så vanlig att man måste räkna med att sexuellt aktiva personer får den. (Livstidsrisken för en kvinna att få en genital HPV-infektion är minst 75 procent [98]). Det som i praktiken avgör om man får en HPV-orsakad sjukdom är därför inte smittan utan hur denna hanteras av immunförsvaret. Härtill kommer att information om att man är smittad som sagt inte leder till någon rekommendation om åtgärder av något slag.

Vår bedömning är att kvinnor som får besked om ett positivt HPV-test bör få tydlig och lättbegriplig information om att infektionen är så vanlig att de allra flesta får den i unga år men att den i de flesta fall också läker ut förr eller senare. Testet ska därför ses som en information om att infektionen ännu inte läkt ut, vilket kräver uppföljning. Kvinnan bör också informeras om att den medicinska bedömningen är att nuvarande eller tidigare partners inte behöver informeras om infektionen.

Det är ett etiskt krav att besked om ett positivt HPV-test åtföljs av denna och annan korrekt information som kan förväntas bidra till att undvika stigma och onödig oro. Vidare är det som vi redan framhållit angeläget att följa upp och forska om informationens effekter i syfte att skapa underlag för att förbättra dess utformning.

Infektion med HPV är inte bara kopplat till utveckling av livmoderhalscancer utan också till vagina- och vulvacancer, peniscancer och analcancer samt oro-faryngeal cancer och eventuellt också andra cancer i huvud- och halsregionen [99]. Dessa cancerformer måste vägas in i bedömningen av informationsbehovet vid ett positivt HPV-test. Vår bedömning är att den aktiva informationen bör fokusera på livmoderhalscancer, men att korrekt och välavvägd information om dessa andra HPV-relaterade tumörsjukdomar, liksom om genitala vårtor, ska finnas lätt tillgänglig till exempel på en webbplats dit kvinnan hänvisas om hon önskar mer detaljerad information.

Effekter på deltagandet i screeningprogrammet

Bakgrund

Nuvarande screeningprogram mot livmoderhalscancer fungerar väl och ger de deltagande kvinnorna ett gott skydd mot sjukdomen. Dödligheten i sjukdomen finns i allt väsentligt bland den minoritet kvinnor som inte utnyttjar dagens screeningprogram. Den stora frågan ur folkhälsosynpunkt är därför deltagandet, och frågan om en ny screeningmetod måste noggrant analyseras med denna utgångspunkt.

Detta är i hög grad också en rättvisefråga eftersom livmoderhalscancer i särskilt hög grad drabbar kvinnor med låga inkomster och låg social status [100-102]. I Sverige är skillnader i deltagandet i screeningprogrammet kopplat till socioekonomiska skillnader. I andra länder är deltagandet ofta lägre i högre åldersgrupper trots att insjuknanderisken där är högre [103].

Vid en övergång till cellprov för HPV-test som primär screeningmetod är det angeläget att dels ställa frågan vilka effekter detta kan få på del-

tagandet i screeningprogrammet, dels noga undersöka vilka möjligheter som kan finnas att öka deltagandet.

Effekterna på deltagandet av en övergång från cellprov för cytologi till cellprov för HPV-test

Med cellprov för HPV-test kan tidsavståndet mellan testtillfällena bli längre än för cellprov för cytologi. Det är svårt att bedöma vilken effekt ett längre tidsintervall kan få på hörsammandet av kallelser till test. Erfarenheter från bland annat Norge och Italien tyder på att det inte verkar finnas en risk för försämring [71, 72]. Någon säker kunskap går dock inte att ha om detta i förväg, och det är därför av stor vikt att deltagandefrekvensen följs upp noga såväl för befolkningen i helhet som för olika delar av densamma som kan tänkas skilja sig åt i detta avseende.

Det har hävdats att en del kvinnor kommer att avstå från att delta i screening eftersom de inte vill veta om de har en HPV-infektion [104]. De allvarligaste riskerna för minskat deltagande synes finnas i kretsar med låg tolerans för sexuell promiskuitet [83, 105]. Internationell erfarenhet tyder på att kvinnor med en kulturell bakgrund som är starkt fördömande mot föräktenskapliga förbindelser (vissa katolska och muslimska grupper i Storbritannien) uppfattar HPV-testet som opassande eller rentav otillåtet. Det har till och med rapporterats föreställningar om att själva testets genomförande skulle upphäva en kvinnas ställning som oskuld [106]. Dialog med religiösa organisationer kan vara ett verksamt medel för att förebygga vanföreställningar och stigmatisering. Religiösa ledare kan också ha en viktig positiv roll genom att främja deltagande i screeningprogrammet.

Åtgärder för att öka deltagandet

Generellt sett kan deltagandet i screening ökas genom aktiv uppsökande verksamhet, till exempel telefonsamtal och information från förtroende-personer. En övergång till cellprov för HPV-test som primär screeningmetod kan på två sätt ge utrymme för åtgärder som ökar deltagandet i screeningprogrammet. För det första uppstår möjlighet till självtestning som andrahandsalternativ för kvinnor som inte infinner sig till hälsovår-

den för provtagning [107] (för cellprov för cytologi är självtestning inte möjlig). Ett självtaget prov på vaginalvätskan är visserligen genomsnittligt något sämre än ett prov taget av en barnmorska, men ändå tillräckligt bra. Att själv ta provet är enklare, och en del kvinnor kan tänkas föredra detta förfarande av integritetsrelaterade skäl. Därför kan kvinnor som inte infinner sig till screening få en provtagningssats i brevlådan med erbjudande om att skicka in ett prov till analys. Dock är det angeläget att de samtidigt informeras om att provtagning hos barnmorska ger ett ännu tillförlitligare testresultat och därför rekommenderas i första hand.

Den andra möjligheten till ökat deltagande hänger samman med screeningprogrammets ekonomi. Intervallet mellan provtagningarna kan förlängas vid en övergång till HPV-test som primär screeningmetod [102]. Ur etisk synvinkel finns det anledning att framhålla att ett bättre skydd för målgruppen som helhet kan uppnås utan kostnadsökning. Detta åstadkoms genom att förlänga screeningintervallet och använda de däri-genom frigjorda resurserna till att öka deltagandet hos de grupper som idag inte kommer till screening. Som vi tidigare framhållit kan effekten av sådana insatser vara betydelsefull eftersom obotlig livmoderhalscancer idag i allt väsentligt drabbar dem som inte deltar i screeningprogrammet.

Screening av vaccinerade kvinnor

På längre sikt uppstår frågan om screening för livmoderhalscancer ska erbjudas även till vaccinerade åldersgrupper. Tre viktiga skäl har framförts för att så bör ske. För det första är vaccinets skydd ofullständigt (nu cirka 70–75-procentigt skydd, med nya vacciner förväntas 90-procentigt skydd uppnås). För det andra kan det inte uteslutas att det naturliga urvalet bland virusvarianter kommer att leda till en ökad förekomst av patogena HPV-virus av de typer som vaccinationen inte skyddar mot ("type replacement"). För det tredje måste man också räkna med att vaccinationen inte kommer att omfatta hela befolkningen; en del föräldrar kan förväntas välja att inte ge sina flickor detta skydd antingen på grund av farhågor om biverkningar eller eftersom man tror att vaccinering ökar promiskuiteten [102]. Vaccinationen kan förväntas få sämst täckning inom i övrigt underprivilegierade grupper. Att avstå från screening

i vaccinerade åldersgrupper skulle i huvudsak särskilt drabba kvinnor i dessa grupper. Därför är frågan om fortsatt HPV-testning även i vaccinerade åldersgrupper till stor del en rättvisefråga. Vi förordar att man planerar för att screeningprogrammet ska fortsätta oförminskat även när vaccinationsprogrammet fått genomslag och kan utvärderas. Vaccinationsuppgifter måste kunna analyseras tillsammans med data från screeningprogrammet.

Det kan också, något paradoxalt, finnas anledning att utöka användningen av cellprov för HPV-test när vaccinationen fått genomslag. För närvarande är det oklart om HPV-test är meningsfullt hos kvinnor under 30 års ålder eftersom en mycket stor andel av dem har en genital HPV-infektion (som i de flesta fall kommer att läka ut). För vaccinerade kvinnor i denna åldersgrupp kommer frekvensen HPV-infektion att vara avsevärt lägre, och primärscreening med HPV-test kan då eventuellt bli meningsfull. Tyvärr har vi dock inte tillräcklig kunskap för att besvara denna och andra frågor om primär HPV-screening av vaccinerade kvinnor. Forskning om detta är angelägen. Det nationella vaccinationsregister som byggs upp av Folkhälsomyndigheten kommer att ge förutsättningar för svensk forskning inom området.

Den uppmärksamhet som HPV-vaccinationen har fått kan också leda till att kvinnorna blir mer medvetna och kunniga om HPV, vilket kan leda till att informationen kring HPV-test i screeningsyfte förenklas.

Individuella önskemål om intensiv screening

Studier i USA visar att det där finns en betydande grupp av kvinnor som är angelägna om att ha tillgång till frekvent screening (en gång per år eller halvår), trots risken för falska positiva och onödiga undersökningar, och trots information om att sjukdomen utvecklas så långsamt att de gängse screeningintervallen räcker [108, 109]. Man bör räkna med att liknande önskemål kan komma att uppstå i Sverige (oavsett screeningmetod). Det bör därför finnas en strategi för bemötandet av kvinnor som vill testas med tätare tidsintervall än vad som är medicinskt motiverat. Generellt sett bör detta handla om informationsinsatser snarare än om att genomföra tester med tätare intervall än vad som generellt

rekommenderas. Täta tester skulle sannolikt innebära att en större andel av de som är HPV-positiva har en kortvarig infektion som läker ut av sig själv. Risken finns att det sistnämnda snarare skulle förstärka än lindra oron. Ur jämlikhetssynpunkt framstår dessutom överanvändning av cellprov för HPV-test som oförsvarlig, särskilt mot bakgrund av de hälsovinster som står att få om dessa resurser istället användes till att nå kvinnor som ännu inte deltar i screeningprogrammet. Sjukvårdspersonal bör därför endast medverka i sådana HPV-tester som ingår i medicinskt rekommenderade screeningprogram eller som är medicinskt motiverade i utredning av en enskild patient [110].

Även frånsatt resursåtgången kan medicinska ingrepp utan förväntad positiv verkan ifrågasättas ur etisk synvinkel. Detta gäller överfrekvent HPV-testning med såväl cellprov för HPV-test som cytologi på HPV-negativa kvinnor.

Forskning och uppföljning

Som vi framhållit ovan är forskningsstödet mycket gott för ett införande av cellprov för HPV-test i screeningprogram för livmoderhalscancer. Samtidigt finns kunskapsluckor som gör forskning, utveckling och uppföljning synnerligen angelägen. Det gäller till exempel effekterna på deltagandet i screeningprogrammet, screening av HPV-vaccinerade kvinnor, informationen till kvinnor med positivt HPV-test och behandlingen av kvinnor med persistent positivt HPV-test men inga cellförändringar. Det nationella kvalitetsregistret är en viktig förutsättning för att angelägen forskning inom dessa områden ska kunna genomföras.

Internationellt har forskning om screening för livmoderhalscancer gett upphov till besvärliga etiska frågeställningar [111-113]. Det är självfallet ett oavvisligt krav att forskningen om HPV-screening uppfyller högt ställda etiska krav, inte minst i fråga om patientsäkerhet. De protokoll som används vid klinisk forskning innehåller mekanismer för att tillgodose etiska krav, bland annat för att kunna avbryta ett försök om det i strid mot förväntningarna ger försämrat hälsoutfall. Uppföljningen av HPV-screening bör enligt vår mening uppfylla de etiska krav och kvalitetskrav i övrigt som ställs på klinisk forskning.

Ordförklaringar

| | |
|---|---|
| ASCUS | Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, oklara cellförändringar vid cytologisk undersökning |
| Atypier/ dysplasier | Förändringar i cellbilden som avviker från det normala. Indelas i olika grader beroende på hur mycket de avviker. Grava atypier anses ofta vara förstadium till cancer och kallas då cancer in situ |
| Cellprov i livmoderhals- cancerscreening | Hela proceduren kring provtagning och analys. Analysen kan antingen vara en cytologi eller ett HPV-test |
| CIN | Cervical Intraepithelial Neoplasia, histologisk diagnos som kräver ett vävnadsprov (biopsi) eller vävnad från till exempel en operation för att kunna fastställas |
| Cytologi | Mikroskopisk undersökning av ett cellutstryk. Till skillnad från andra delar av världen där man ofta betecknar cellförändringar i cytologi Low- eller High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL respektive HSIL) så används CIN i Sverige också för cytologisk gradering |
| HPV | Humant papillomvirus (Human Papilloma Virus), virus som finns i ett hundratal typer där framför allt långvarig infektion med typ 16 och 18 har kopplats till utveckling av cellförändringar i livmoderhalsen och åtföljande cancer |

Incidens

- Antalet fall av en viss sjukdom som uppträder i en befolkning under en viss tid; anges till exempel som antalet diagnoser per 1 000 invånare per år
- Antalet av en viss studerad händelse i en klinisk prövning eller kohortundersökning, dividerat med antalet deltagare i gruppen. Graden av skillnad mellan två gruppers incidenstal kan uttryckas genom att det ena divideras med det andra till en incidenskvot

Poolad analys (pooled analysis)

Variant av metaanalys där data på individnivå från olika studier samlas i en till en ny primär statistisk analys

PPV

Positivt prediktivt värde, andelen individer med ett positivt test som visar sig ha tillståndet de testat för ($a/a+b$ (se tabell nedan))

Sensitivitet

Känslighet hos en diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt, det vill säga ge onormalt resultat ($a/a+c$ (se tabell nedan))

Specifitet

Träffsäkerhet hos en diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, det vill säga ge normalt resultat) ($d/b+d$ (se tabell nedan))

| | Positiv (sjukdom förekommer) | Negativ (sjukdom förekommer inte) | Summa |
|-----------------------|-------------------------------------|--|------------------------------------|
| Testresultat positivt | sant positiv (a) | falskt positiv (b) | alla positiva testresultat (a + b) |
| Testresultat negativt | falskt negativ (c) | sant negativ (d) | alla negativa testresultat (c + d) |
| Summa | a + c | b + d | a + b + c + d |

Triage

Kategorisering för vidare omhändertagande. I denna rapport avses den undersökning som vid ett avvikande screeningtest görs för att ytterligare utreda vilka som ska undersökas vidare

95 % KI

95 procents konfidensintervall, talintervall som med 95 procents sannolikhet innefattar det sanna värdet av till exempel ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet

Kunskapsluckor

Prevalensen av HPV-infektion idag i den svenska befolkningen är inte känd. Det finns data från Swedescreenstudien (1997–2000) [51] för kvinnor i åldersgruppen 32–38 år.

Det saknas svenska data om risken för förtidig förlossning efter konisering.

Det saknas kunskap om svenska kvinnors inställning till HPV-test och ett eventuellt besked om en infektion och hur information kring detta ska utformas.

Det saknas kunskap om hur kvinnor som befins vara HPV-positiva och har en normal cytologi ska handläggas.

Det saknas kunskap om hur vaccinerade grupper ska screenas.

Effekten av ett införande av HPV-test på deltagande i screeningprogrammet samt testning utanför programmet måste följas upp.

Flera av dessa kunskapsluckor kan utvärderas och följas i det nationella kvalitetsregistret för förebyggande av livmoderhalscancer.

Tabell 7–10

Table 7 Cross-sectional studies comparing HPV-test and cytology.

| Author Year Reference Country | Number | HPV test | Sensitivity HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | Sensitivity cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) | Specificity HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | Specificity cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) | PPV HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | PPV cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) |
|---|---|--|--|--|--|--|---|---|
| Naucler et al 2009 [40] Sweden | 6 257 women participated | GP5+ and GP6+ general PCR primers was used for testing | CIN2+: 95.4 (88.6; 98.7) CIN3+: 96.0 (86.3; 99.5) | CIN2+: 71.3 (60.6; 80.5) CIN3+: 74.0 (59.7; 85.4) | CIN2+: 94.2 (93.5; 94.7) CIN3+: 93.6 (93.0; 94.2) | CIN2+: 98.6 (98.3; 98.9) CIN3+: 98.2 (97.9; 98.5) | CIN2+: 19.2 (15.6; 23.2) CIN3+: 11.1 (8.3; 14.4) | CIN2+: 42.5 (34.3 ; 50.9) CIN3+: 25.3 (18.5; 33.2) |
| Ferreccio et al 2013 [41] Chile | 8 265 women were tested | HC2 | <i>Crude,</i> CIN2+: 100 (96.0; 100.0) CIN3+: 100.0 (93.1; 100.0) <i>Corrected for verification bias,</i> CIN2+: 92.7 (84.4; 96.8) CIN3+: 94.9 (82.5; 98.7) | <i>Crude,</i> CIN2+: 36.3 (27.8; 45.7) CIN3+: 40.4 (28.6; 53.5) <i>Corrected for verification bias,</i> CIN2+: 22.1 (16.4; 29.2) CIN3+: 23.6 (15.1; 34.9) | <i>Crude,</i> CIN2+: 90.3 (90.1; 90.5) CIN3+: 89.9 (89.7; 90.0) <i>Corrected for verification bias,</i> CIN2+: 92.0 (91.4; 92.6) CIN3+: 91.0 (90.6; 91.5) | <i>Crude,</i> CIN2+: 98.7 (98.6; 98.8) CIN3+: 98.6 (98.5; 98.7) <i>Corrected for verification bias,</i> CIN2+: 98.9 (98.7; 99.0) CIN3+: 98.7 (98.5; 98.8) | <i>Crude,</i> CIN2+: 10.5 (10.3; 15.0) CIN3+: 5.9 (4.5; 7.7) | <i>Crude,</i> CIN2+: 23.9 (17.5; 31.7) CIN3+: 15.2 (10.1; 22.2) |
| Belinson et al 2001 [45] China | 2 047 women 35–45 years, HPV, Pap-smear and colposcopy and biopsy in all | HC2 was used for self-test and Pap-smear with HPV-test | CIN 2+: 92% | | CIN 2+: 93% | | | |

The table continues on the next page

Table 7 continued

| Author Year Reference Country | Number | HPV test | Sensitivity HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | Sensitivity cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) | Specificity HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | Specificity cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) | PPV HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | PPV cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) |
|---|--|-----------------|--|---|---|---|--|---|
| Mayrand et al 2007 [42] Canada | 10 154 women were included in the study | HC2 | <i>Conservative, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 95.0 (75.1; 99.9) | <i>Conservative, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 57.1 (34.0; 78.2) | <i>Conservative, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 60.9 (57.2; 64.6) | <i>Conservative, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 80.6 (77.4; 83.6) | <i>Conservative, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 6.6 (4.0; 10.1) | <i>Conservative, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 8.7 (4.6; 14.7) |
| | | | <i>Conservative, Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 94.6 (84.2; 100.0) | <i>Conservative, Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 55.4 (33.6; 77.2) | <i>Conservative, Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 94.1 (93.4; 94.8) | <i>Conservative, Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 96.8 (96.3; 97.3) | <i>Conservative, Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 6.4 (5.0; 8.0) | <i>Conservative, Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 7.1 (4.8; 10.3) |
| | | | <i>Liberal, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 82.8 (64.2; 94.2) | <i>Liberal, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 57.7 (36.9; 76.6) | <i>Liberal, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 61.1 (57.4; 64.8) | <i>Liberal, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 80.9 (77.7; 83.9) | <i>Liberal, Crude,</i> CIN2+ and CIN3+: 8.3 (5.4; 12.1) | <i>Liberal, Crude</i> CIN2+ and CIN3+: 10.9 (6.2; 17.3) |
| | | | <i>Liberal Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 45.9 (18.9; 72.9) | <i>Liberal Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 43.4 (13.2; 73.6) | <i>Liberal Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 94.2 (93.5; 94.9) | <i>Liberal Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 96.9 (96.4; 97.4) | <i>Liberal Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 8.0 (5.6; 11.3) | <i>Liberal Corrected Estimate,</i> CIN2+ and CIN3+: 9.1 (4.7; 16.7) |
| Bigras et al 2005 [46] Switzerland | 13 842 women were included in the study | HC2 | CIN2+ and CIN3+: 97.0 (91.8; 99.4) | CIN2+ and CIN3+: 58.7 (48.6; 68.2) | CIN2+ and CIN3+: 92.4 (91.9; 92.9) | CIN2+ and CIN3+: 96.9 (96.6; 97.2) | | |
| Cuzick et al 2008 [43] United Kingdom | 2 982 women were included in the study | HC2 | <i>HC2 (1 pg),</i> CIN2+: 87.5 CIN3+: 96.0 | <i>Cytology: moderate or worse</i> CIN2+: 59.6 CIN3+: 70.6 | <i>HC2 (1 pg),</i> CIN2+: 95.0 CIN3+: 95.4 | <i>Cytology: moderate or worse</i> CIN2+: 99.6 CIN3+: 99.8 | <i>HC2 (1 pg),</i> CIN2+: 20.1 CIN3+: 14.2 | <i>Cytology: moderate or worse</i> CIN2+: 70.0 CIN3+: 60.0 |
| Ronco et al 2008 [44] Italy | 49 196 women were eligible and randomized | HC2 | | | | | CIN2+: 7.2 CIN3+: 3.6 | |

The table continues on the next page

Table 7 continued

| Author Year Reference Country | Number | HPV test | Sensitivity HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | Sensitivity cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) | Specificity HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | Specificity cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) | PPV HPV CIN2/CIN3 % (95% CI) | PPV cytology CIN2/CIN3 % (95% CI) |
|--|-----------------------------|-----------------|---|--|--|---|---|--|
| Kitchener et al 2009 [47] United Kingdom | 24 510 women at entry | HC2 | <i>HPV</i> Age 20–29 CIN2+: 86.9 (81.9; 90.9) CIN3+: 93.2 (87.0; 97.0) Age 30–39 CIN2+: 86.2 (79.7; 91.2) CIN3+: 91.5 (83.2; 96.5) Age 40–64 CIN2+: 84.6 (73.5; 92.4) CIN3+: 94.1 (80.3; 99.3) | <i>Cytology alone</i> Age 20–29 CIN2+: 91.5 (87.2; 94.7) CIN3+: 95.7 (90.3; 98.6) Age 30–39 CIN2+: 94.1 (89.1; 97.3) CIN3+: 95.1 (88.0; 98.7) Age 40–64 CIN2+: 95.4 (87.1; 99.0) CIN3+: 97.1 (84.7; 99.9) | <i>HPV</i> Age 20–29 CIN2+: 87.9 (86.8; 89.0) Age 30–39 CIN2+: 95.8 (95.2; 96.3) Age 40–64 CIN2+: 98.6 (98.4; 98.9) | <i>Cytology alone</i> Age 20–29 CIN2+: 81.9 (80.6; 83.2) Age 30–39 CIN2+: 89.0 (88.2; 89.8) Age 40–64 CIN2+: 92.5 (91.9; 93.0) | | |

HC2 = Hybrid Capture 2; pg = Pictogram; PPV = Positive Predictive Value

Table 8 Effect of HPV-testing compared with cytology for cervical cancer. Systematic reviews and pooled analyses – study design and main results

| Author Year Reference Country | End of literature search | Study types | Age range | Follow-up | Analysis | Quality AMSTAR | 5 year cumulative incidence of CIN3+ % (95% CI) | Relative sensitivity HPV+cyto versus HPV only% (95% CI) |
|---|--------------------------------|--|--|--------------|---|-------------------|--|--|
| Bouchard- Fortier et al 2014 [56] USA | March 2012 | RTCs | 35–41 years | 26–29 months | Meta-analysis | Good | | |
| Murphy et al 2012 [57] Canada | November 2010 | "Clinical trials" | 20–29, 38-69 years | 2–8 years | Meta-analysis | Good | | |
| Arbyn et al 2012 [48] Belgium | ? | RCTs, cross-sectional studies | ? | ? | Meta-analysis | Good | Cyto-/HPV- 0.18 (0.08; 0.29) Cyto+/HPV- 1.24 (0.5; 1.96) Cyto-/HPV+ 6.11 (4.03; 0.19) Cyto+/HPV+ 17.40 (14.53; 20.26) | CIN2+ 1.06 (0.97; 1.16) ^j CIN3+ 1.04 (0.92; 1.17) ^k |
| Ronco et al 2014 [38] | – | 4 RCTsb n=176 464 | 20–64 years | 6.5 years | Pooled analysis of individual data, added follow-up in all 4 studies | NA | | |
| Cuzick et al 2006 [39] United Kingdom | – | 8 studies from North America and Europe using cytology and HPV-test as primary screening test n=60 000+ | 15–87 years majority 30–60 years | – | Pooled analysis of individual data | NA | | |

The table continues on the next page

Table 8 continued

| Author Year Reference Country | Sensitivity % (95% CI) | Specificity % (95% CI) | CIN2+ 1st Ratio I/C % (95% CI) | CIN2+ 2nd Ratio I/C % (95% CI) | CIN2+ 1+2 Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 1st Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 2nd Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 1+2 Ratio I/C % (95% CI) | Cervical cancer % (95% CI) | Mortality % (95% CI) |
|--|---|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|----------------------------------|
| Murphy et al 2012 [57] Canada | – | – | 1.52 (1.15; 2.00) ^{b,c} | 0.57 (0.45; 0.71) | 1.19 (0.94; 1.50) | 1.67 (1.27; 2.19) | 0.49 (0.37; 0.66) | 1.09 (0.84; 1.42) | – | 0.52 (0.33; 0.83) ^{d,e} |
| Arbyn et al 2012 [48] Belgium | <i>HPV</i> CIN2+ 0.96 (0.95; 0.98) ^f | – | 1.39 (1.23; 1.28) ^{a,f,i} | – | – | 1.28 (1.09; 1.51) ^{a,f,j} | 0.43 (0.33; 0.56) ^{a,b} | – | 0.13 (0.04; 0.44) ^k | |
| | 0.79 (0.73; 0.85) ^g | | | | | | | | | |
| | 0.90 (0.88; 0.93) ^h | | | | | | | | | |
| | CIN3+ 0.98 (0.97; 0.99) ^f | | | | | | | | | |
| | 0.84 (0.78; 0.93) ^g | | | | | | | | | |
| | 0.96 (0.93; 0.97) ^h | | | | | | | | | |

The table continues on the next page

Table 8 continued

| Author Year Reference Country | Sensitivity % (95% CI) | Specificity % (95% CI) | CIN2+ 1st Ratio I/C % (95% CI) | CIN2+ 2nd Ratio I/C % (95% CI) | CIN2+ 1+2 Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 1st Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 2nd Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 1+2 Ratio I/C % (95% CI) | Cervical cancer % (95% CI) | Mortality % (95% CI) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|--|---------------------------------|
| Ronco et al 2014 [38] | - | - | - | - | - | - | - | - | HPV-test +cytology Cumulative at 3.5 years 4.6 (1.1; 12.1)/ 100 000 at 5.5 years 8.7 (3.3; 18.6)/ 100 000 Cytology only ⁿ Cumulative at 3.5 years 15.4 (7.9; 27)/ 100 000 at 5.5 years 36.0 (23.2; 53.5)/ 100 000 Rate ratio <= 2.5 y ears from enrolment 0.79 (0.46; 1.36) >2.5 years from enrolment 0.45 (0.25; 0.81) | - |

The table continues on the next page

Table 8 continued

| Author Year Reference Country | Sensitivity % (95% CI) | Specificity % (95% CI) | CIN2+ 1st Ratio I/C % (95% CI) | CIN2+ 2nd Ratio I/C % (95% CI) | CIN2+ 1+2 Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 1st Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 2nd Ratio I/C % (95% CI) | CIN3+ 1+2 Ratio I/C % (95% CI) | Cervical cancer % (95% CI) | Mortality % (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------------------------|
| Cuzick et al 2006 [39] United Kingdom | <i>HPV</i> CIN2+ Over all 96.1% <35 years 97.2% | <i>HPV</i> <CIN2 Over all 90.7% <35 years 85.8% | | | | | | | | |
| | CIN3+ Over all 96.1% <35 years 96.8 | <i>Cytology</i> <CIN2 Over all 96.3% <35 years 94.9% | | | | | | | | |
| | <i>Cytology</i> CIN2+ Over all 53.0% <35 years 48.7% | | | | | | | | | |
| | CIN3+ Over all 55.0% <35 years 51.6% | | | | | | | | | |

NA = Not applicable; **I** = Intervention, **C** = control

^a Detection rate ratio

^b NTCC, ARTISTIC, PROBASCAM, SWEDESCREEN

^c Relative rates

^d Hazard rate

^e One study only – no reduction with cytology, Sankaranarayanan 2009

^f Industrial world

^g Developing countries

^h China

ⁱ NTCC, ARTISTIC, PROBASCAM, SWEDESCREEN + Mayrand 2007, Leinonen 2009

^j NTCC, ARTISTIC, PROBASCAM, SWEDESCREEN + Leinonen 2009

^k NTCC, PROBASCAM, SWEDESCREEN, detection rate ratio 2nd round

^m Studies in developing countries (China and Africa)

ⁿ For women with negative test at entry (0.46, 1.36)

Table 8 continued
Randomised trials
Study description

| Author Year Reference Country | n | Age span | Random- isation | Primary test intervention arm | Primary test control arm | Management of HPV+ | Management of HPV+/ cytology | Follow-up | Study start | Study quality |
|--|--------|---|--------------------|--|---|--|--|---|----------------|-------------------|
| Rijkaart et al 2012 [53] POBASCAM The Netherlands | 44 938 | 29–33 years (first time screening), 34–56 years | Individual 1:1 | HPV (GP5+/6+) + cytology | Cytology | Cytological triage | New HPV and if positive referral to colposcopy | Up to 108 months, 2 rounds (5 year interval) 86% (I) and 85% (C) attended 2nd round | 1999 | Moderate/ high |
| Ronco et al 2010 [54] NTCC Italy | 94 370 | 25–34, 35–60 years | Individual 1:1 | 1st round Phase 1 HPV (HC2) +cytology (n=22 708) Phase 2 HPV (HC2) only (n=24 661) 2nd round cytology only | Cytology in both rounds (n=22 446 in phase 1 and 24 535 in phase 2) | Colposcopy in women 35 or older in phase 1 and in all in phase 2. Cytological triage in women less than 35 in phase 1. | | 1277 days 2 rounds (3 year interval) 72% (I) and 73% (C) attended 2nd round | 2004 | Moderate/ high |
| Kitchener et al 2009 [47] ARTISTIC England | 25 078 | 20–64 years | Individual 3:1 | HPV (HC 2) and cytology | Cytology | Cytological triage | Colposcopy | At least 30 months after round 2. 2 rounds (3 years interval) 66% (I) and 65% (C) attended 2nd Round | 2001 | Moderate/ high |
| Naucler et al 2007 [51] Swede- screen Sweden | 12 507 | 32–38 years | Individual 1:1 | HPV (GP5+/6+) + cytology | Cytology | Cytological triage | HPV-test after 12 months. | 4.1 years 2 rounds (3 years interval) | 1997 | Moderate/ high |

The table continues on the next page

Table 8 continued

| Author Year Reference Country | n | Age span | Random- isation | Primary test intervention arm | Primary test control arm | Management of HPV+ | Management of HPV+/ cytology | Follow-up | Study start | Study quality |
|--|--|-------------|---|--|---|-----------------------|--|--------------------------|----------------|-------------------|
| Sankarana- rayanan et al 2009 [55] India | 131 746 34 126 HPV 32 058 cytology 34 074 visual inspection 31 488 standard care (advised to seek screening (cytology) and 6.2% did) | 30–59 years | Cluster, 52 villages | HPV (HC2) | Standard care | Colposcopy | – | 4–7 years 1 round | 2000 | Moderate/ high |
| Question- able ethics Leinonen et al 2009 [49] Finland | 108 425 | 25–65 years | Individual 1:1 | HPV (HC2) | Cytology | Cytological triage | | 1 round | 2003 –2005 | Moderate/ high |
| Question- able ethics Leinonen et al 2009 [49] Finland | 203 425 | 25–65 years | Individual 1:1 | HPV (HC2) | Cytology | Cytological triage | | 1 round | 2003 –2007 | Moderate/ high |
| Ogilvie et al 2012 [52] Canada | 18 648 (44 099 invited) | 25–65 years | Individual 1:1:1 (one safety arm) | Intervention arm HPV (HC2) arm, if hrHPV negative exit screen with liquid based cytology + HPV at 48 months Safety arm, if hrHPV negative exit screen with liquid based cytology at 24 months | Cytology (liquid based) (ASCUS HPV-triage) | Cytological triage | New HPV + cytology after 6–12 months ("subsequent screen") | 1 round | 2011 | Moderate/ high |

The table continues on the next page

Table 8 continued
Randomised trials – outcome.

| Author Year Reference Country | CIN 2+ 1st screen % (95% CI) | CIN2+ 2nd screen % (95% CI) | CIN2+ screen 1 and 2 % (95% CI) | CIN3+ 1st screen % (95% CI) | CIN3+ 2nd screen % (95% CI) | CIN3+ screen 1 and 2 % (95% CI) | Cervical cancer 1st screen % (95% CI) | Cervical cancer 2nd screen % (95% CI) | Cervical cancer screen 1 and 2 % (95% CI) | Death from cervical cancer % (95% CI) |
|--|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|--|--|--|
| Rijkaart et al 2012 [53] POBASCAM The Netherlands | RR 1.25 (1.05; 1.50) | 0.88 (0.71; 1.08) | 1.08 (0.94; 1.24) | 1.15 (0.92; 1.43) | 0.73 (0.55; 0.96) | 0.96 (0.71; 1.08) | 2.01 (0.76; 5.53) | 0.29 (0.10; 0.87) | 0.80 (0.42; 1.55) | |
| | | | 29–33 years 1.01 (0.81; 1.26) | | | 29–33 years, 0.97 (0.74; 1.27) | | | | |
| | | | 34–56 years 1.11 (0.94; 1.32) | | | 34–56 years 0.95, (0.76; 1.18) | | | | |
| Ronco et al 2010 [54] NTCC Italy | RD (35–60 years) 2.03 (1.60; 2.57) | 0.51 (0.28; 0.93) | 1.66 (1.34; 2.06) | 2.08 (1.47; 2.95) | 0.48 (0.21; 1.11) | 1.65 (1.21; 2.26) | n (I/C) 6/8, p=0.61 | 0/7, p=0.016 | 6/15, p=0.052 | 25–34 years 1/3 |
| Kitchener et al 2009 [47] ARTISTIC England | OR 1.14 (0.94; 1.38) | 0.63 (0.42; 0.96) | 0.99 (0.83; 1.19) | 0.97 (0.75; 1.25) | 0.53 (0.30; 0.96) | 0.85 (0.67; 1.08) | – | – | – | |
| Naucler et al 2007 [51] Swede- screen Sweden | RR 1.51 (1.13; 2.02) | 0.58 (0.36; 0.96) | n (I/C) 139/119 | 1.31 (0.92; 1.87) | 0.53 (0.29; 0.98) | n (I/C) 88/85 | – | – | – | |
| Sankarana- rayanan et al 2009 [55] India | | | | | | | RR all cervical cancers at or after one screen: 0.79 (0.62; 0.99) RR cervical cancer stage II or higher at or after one screen: 0.63 (0.42; 0.95) | | | 0.59 (0.39; 0.96) |

The table continues on the next page

Table 8 continued

| Author Year Reference Country | CIN 2+ 1st screen % (95% CI) | CIN2+ 2nd screen % (95% CI) | CIN2+ screen 1 and 2 % (95% CI) | CIN3+ 1st screen % (95% CI) | CIN3+ 2nd screen % (95% CI) | CIN3+ screen 1 and 2 % (95% CI) | Cervical cancer 1st screen % (95% CI) | Cervical cancer 2nd screen % (95% CI) | Cervical cancer screen 1 and 2 % (95% CI) | Death from cervical cancer % (95% CI) |
|--|---|-----------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|---|--|--|--|
| Leinonen et al 2009 [49] Finland | | | | 1.2 (0.78; 1.92) | | | | | | |
| Leinonen et al 2012 [50] Finland | CIN 2 25–34 years 1.56 (1.25; 1.93) | | | CIN 3 25–34 years 1.29 (0.95; 1.77) | | | 25–34 years 0.17 (0.02; 1.39) (n (C/I)=1/6) | | | |
| | 35–65 years 1.53 (1.25; 1.87) | | | 35–65 years 1.33 (1.05; 1.69) | | | 35–65 years 0.96 (0.55; 1.68) | | | |
| Ogilvie et al 2012 [52] Canada | HPV-arm (I + safety) / C Base line detection rate 9.2/1000 (7.4; 10.9) / 11.0/1000 (8.3; 13.7) | | | HPV-arm (I + safety) / C Base line detection rate 4.8/1000 (3.6; 6.1) / 5.0/1000 (3.1; 6.8) | | | | | | |
| | PPV 31.6% (26.6; 36.6) / 34.3% (27.3; 41.2) | | | PPV 16.7% (13.2; 18.9) /15.5% (10.2; 20.8) | | | | | | |
| | Base line + subsequent screen detection rate 16.1/1000 (13.2; 18.9) / 11.0/1000 (8.3; 13.7) | | | Base line + subsequent screen detection rate 8.0/1000 (5.9; 10.0) / 5.0/1000 (3.1; 6.8) | | | | | | |
| | PPV 28.1% (23.6; 32.6) / 33.1% (26.3; 33.9) | | | PPV 13.9% (10.5; 17.3) /15.5% (10.2; 20.8) | | | | | | |

Table 9 Psychosocial effects of HPV-testing and knowledge of HPV-infection.

| Author Year Reference Country | Setting | Number of participants | Test HPV/cytology | Evaluation instrument | Outcome | Effect HPV vs. cytology | |
|---|--|---------------------------|--|-----------------------------------|--|--|---|
| Hendry et al 2012 [83] | Systematic review Search up to July 2010 | Systematic review | | | Women's views and preferences regarding HPV-testing, Psychological burden of HPV infection | Women had overwhelmingly negative concerns; an HPV diagnosis was daunting, had associated problems of disclosure of a sexually transmitted infection (STI), impacted on relationships and provoked fear of stigmatisation. Nevertheless, many thought HPV testing could be a preferable alternative to repeat cytology. Knowledge was poor; women struggled to interpret limited information in the context of existing knowledge about STIs and cervical cancer | – |
| Rosen et al 2010 [95] Canada | Quantitative | Primary screening | n=1 225 women in the Canadian Cervical Cancer Screening Trial 723 completed pre-intervention tests and were randomized to short or long HPV-information or cervical cancer prevention (i.e., 4 groups) 168 excluded because of previous positive HPV-test. 495 women in the analysis | HPV and Pap-smear in all women | STAI, The Intolerance of Uncertainty Scale | The long information about HPV created a larger uncertainty than the short HPV-information or information on cancer prevention. Those with a low intolerance of uncertainty were most anxious after the long HPV-infor- mation | – |
| McCaffery et al 2004 [86] United Kingdom | Quantitative | Primary screening | n=428 | HPV | STAI, CSQ | Those positive for both HPV and Pap-smear had the highest anxiety. In those with normal cytology HPV-positive were more distressed and anxious than those who were HPV-negative. There was no difference in anxiety between those with an abnormal or unsatisfactory smear result and a positive HPV-test and those who were HPV-negative and with similar smear result but the former were more distressed. The findings suggest that testing positive for HPV may have an adverse psychosocial impact, with increased anxiety, distress and concern about sexual relationships | – |

The table continues on the next page

Table 9 Continued

| Author Year Reference Country | Setting | Number of participants | Test HPV/cytology | Evaluation instrument | Outcome | Effect HPV vs. cytology | |
|---|--------------|------------------------|--|---------------------------------------|--|--|---|
| Lin et al 2011 [92] Taiwan | Qualitative | Primary screening | n=20 positive for HPV | HPV | In-depth interviews, Framework Analysis | Most patients had all kinds of negative feelings, principally involving fear, worry, and suspicion. The better a couple's relationship, the less these patients struggled to tell the truth (HPV infection). Patients often urged partners to check-up and advised friends for Pap smear tests | - |
| O'Connor et al 2014 [78] Ireland | Qualitative | Primary screening | n=27 with positive Pap-smear | HPV, triage after positive Pap-smear | Exploratory interview, thematic analysis | For most women having a test for high-risk HPV types generated little negative or positive emotional impact. Adverse emotional responses, although small, related to HPV infection rather than testing. Women's concern about abnormal cytology/ CIN dominated all other issues. "I don't care if it's HPV or ABC, I just want to know if I have cancer" | - |
| Kitchener et al 2008 [84] United Kingdom | Quantitative | Primary screening | n=2 700 women in the ARTISTIC-trial 1 904 returned the questionnaire | RCT, HPV and cytology versus cytology | STAI, General Health-28 Questionnaire, Sexual Rating Scale | HPV-status did not affect general quality of life or anxiety among those with normal or mildly abnormal Pap-smear. There was a significant reduction in the Sexual Rating Scale among those who were HPV-positive | - |
| Waller et al 2007 [89] United Kingdom | Qualitative | Primary screening | n=30 HPV positive/cytology negative women from the ARTISTIC-trial (RCT HPV versus Pap-smear) | HPV | In-depth interviews, Framework Analysis | Although most women did not appear to suffer on-going anxiety while waiting for a second HPV test, this seemed contingent on their information needs being met. Women expressed a clear preference for immediate colposcopy over continued surveillance with HPV. Significant emotional impact on those testing HPV-positive a second time | - |

The table continues on the next page

Table 9 Continued

| Author Year Reference Country | Setting | Number of participants | Test HPV/cytology | Evaluation instrument | Outcome | Effect HPV vs. cytology | |
|--|--------------|------------------------|--|-----------------------|--------------------------|---|----|
| Burger et al 2014 [71] Norway | Quantitative | Hypothetical | n=6 757 women in routine screening were randomized to three different invitation letters (Pap-smear, HPV-test, HPV-test with additional information about the nature of the infection). 3 540 women responded | HPV/cytology | Webb-based questionnaire | There was no difference between the different letters in intention to participate, anxiety or intention to follow-up abnormal results Screening for primary HPV instead of the usual primary cytology-based screening is not likely to reduced participations rates or increase anxiety; however, women lacked the ability to interpret the meaning of an HPV-test result | =? |
| Waller et al 2009 [88] United Kingdom | Quantitative | Hypothetical | n=1 081 women given information on HPV | Cytology/HPV | Questionnaire | At baseline, 5.5% women anticipated shame if they had an abnormal Pap test but 88.8% anticipated worry. General and prevalence information about HPV led 4.6% and 5.8% of women to say they would feel more ashamed, while 14.2% said they would feel more ashamed following sexual transmission information. About a third of women also said they would feel more worried having read the information | – |
| Waller et al 2007 [90] United Kingdom | Quantitative | Hypothetical | n=811 students given different scenarios | HPV | Questionnaire | Great difference were observed in emotional reactions to imagine testing HPV positive between the four groups based on knowledge of HPV. Knowledge of the prevalence of HPV was associated with lower levels of stigma, shame and anxiety. Knowledge that HPV is sexually transmitted was associated with higher levels of stigma and shame, but not anxiety. Women who knew that HPV is sexually transmitted but not that it is highly prevalent had the highest score for stigma and shame. | – |

The table continues on the next page

Table 9 Continued

| Author Year Reference Country | Setting | Number of participants | Test HPV/cytology | Evaluation instrument | Outcome | Effect HPV vs. cytology |
|---|------------------------|---|--|---|--|-------------------------|
| Johnson et al 2011 [91] United Kingdom | Quantitative Triage | n=2 842 women from the TOMBOLA-trial. RCT, triage with repeat cytology or colposcopy. HPV also analysed but the result was not given to the women | HPV /cytology | HADS | There was no difference in anxiety between those HPV-positive and negative. Associations between HPV status and anxiety may be explained by factors other than learning of test results and may vary by ethnicity and lifestyle factors | – |
| McCaffery et al 2010 [94] Australia | Quantitative Triage | n=314 women in routine screening and with a borderline cervical smear. RCT HPV-test versus repeat smear in 6 months. 104 HPV-test and 106 repeat smear, 104 preference | HPV or repeated smear tests after 6 months | SF-36 mental health subscale, CSQ, STAI | Although the psychosocial effect was initially worse for women allocated to HPV triage, over the full year of follow-up this intervention was better for women's psychosocial health than repeat smear testing. Over all women in the HPV-group and in the preference-group were more satisfied with their care than those in the repeat smear group | ? possibly = |
| Maissi et al 2004 [85] United Kingdom | Quantitative Triage | n=2 183 women in routine screening, 1 376 responded 536 were HPV positive, 331 were HPV negative, 143 were not yet tested and 366 women had normal smear results | HPV | STAI | Women with borderline or mildly dyskaryotic smear results who were HPV positive were more anxious, distressed, and concerned than the other three groups. Three variables independently predicted anxiety in HPV positive women: younger age ($\beta = -0.11$, $P = 0.03$), higher perceived risk of cervical cancer ($\beta = 0.17$, $P < 0.001$), and reporting that they did not understand the meaning of the test results ($\beta = 0.17$, $p = 0.001$). Testing HPV negative was not reassuring | – |

The table continues on the next page

Table 9 Continued

| Author Year Reference Country | Setting | Number of participants | Test HPV/cytology | Evaluation instrument | Outcome | Effect HPV vs. cytology |
|---|---|--|-------------------|---|---|-------------------------|
| Kwan et al 2011 [96] Hong Kong | Triage | n=299 with ASCUS whereof 157 HPV-positive | HPV/cytologin | HIP, STAI, Breast Cancer Worry Scale | A concurrent positive HPV result intensified the distress of women with ASCUS at result notification. With time and after colposcopy, their initially heightened anxiety and cervical cancer worry were significantly lowered. However, HPV positivity may pose a prolonged psychosocial burden on women even after having had the necessary follow-up for their cervical abnormalities | – |
| Rubin et al 2010 [93] USA | Quantitative study on coping an uncertainty Triage | 88 College-students with abnormal smear and positive HPV | HPV and cytology | Mishrel Uncertainty in Illness Scale, Way of Coping Checklist, My Body Right now (body image) | More knowledge lead to more self-reproach. Lots of time was spent who may have transmitted the infection, incubation time etc. An uncertainty over time was established. Various coping strategies was found | – |

STAI = Speilberg Stait-Trait Anxiety Inventory; **SF-12** = Short Form 12;
SF-36 = Short Form 36; **EQ-5D** = EuroQol-5D; **IES** = Impact of Events Scale;
HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; **HIP** = HPV impact profile;
CSQ = Cervical Screening Questionnaire

Tabell 10 Sammanfattande underlag för olika effekter vid ett byte från cellprov för cytologi till HPV-test.

| Effektmått | Studietyyp/population | Utfall | Kommentarer |
|--|--|--|-------------|
| HPV-test har högre sensitivitet för CIN2+ än cellprov | 5 studier som jämför HPV-test och cellprov i samma grupp av kvinnor [40–43, 46] n=41 500 1 poolad analys av individdata från 8 studier [39] n=60 000+ | I fyra av de enskilda studierna har HPV högre sensitivitet än cellprov medan det inte är någon skillnad i en av studierna. Range i de 5 studierna 87,5–97,5% för HPV-test och 36,3–71,3% för cellprov I den poolade analysen var sensitiveten 96,1%, (<35 år 97,2%) för HPV-test och 53,0% (<35 år 48,7%) för cellprov | |
| HPV-test hittar CIN2+ oftare vid första screeningtillfället än cellprov. Sammantaget över två screeningtillfällen är det dock ingen skillnad | 3 systematiska översikter [48, 56, 57] | I de systematiska översikterna har man gjort metaanalyser av incidenskvoten för HPV-test kontra cellprov vid första, andra och båda screeningtillfällena tillsammans. Bouchard-Fortier et al [56] fann att kvoterna var 1,41 (1,12; 1,76), 0,77 (0,63; 0,93) respektive 1,20 (0,99; 1,46), Murphy et al [57] fann 1,52 (1,15; 2,00), 0,57 (0,45; 0,71) och 1,19 (0,94; 1,50) och Arbyn et al [48] fann att kvoten var 1,39 (1,23; 1,28) vid första screeningtillfället | |
| HPV-test har lägre specificitet för CIN2+ än cellprov | 5 studier som jämför HPV-test och cellprov i samma grupp av kvinnor [40–43, 46] n=41 500 1 poolad analys av individdata från 8 studier [39] n=60 000+ | I samtliga fem studier har HPV-test en lägre specificitet än cellprov. Range för specificitet i de 5 studierna är 90,3 till 95,0% för HPV-test och 96,8–99,6% för cellprov. I den poolade analysen är specificiteten 90,7% (<35 år 85,8%) för HPV-test och 96,3% (<35 år 94,9%) för cellprov | |
| HPV-test har lägre positivt prediktivt värde för CIN2+ än cellprov | 4 studier som jämför HPV-test och cellprov i samma grupp av kvinnor [39–42] n=27 658 1 randomiserad studie (1:2) [52] n=18 648 | I alla fyra studierna har HPV-test ett lägre positivt prediktivt värde än cellprov. Range för HPV-test är 6,4–20,1% och 7,1–42,5% för cellprov I den randomiserade studien var PPV för HPV-test 31,6% (95% KI, 26,6; 36,6) och för cellprov 34,3% (95% KI, 27,3; 41,2) vid baslinjetestet | |

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10 Fortsättning

| Effektmått | Studietypp/population | Utfall | Kommentarer |
|--|--|--|--|
| Screening vid två tillfällen med HPV-test minskar risken att utveckla en infiltrerande livmoderhalscancer jämfört med cellprov | 1 poolad analys av individdata från fyra randomiserade studier [38]. Jämfört med originalpublikationerna har man utökat uppföljningstiden i alla fyra studierna och därmed fått med flera händelser som inte finns med i formella publikationer n=176 464 | Kumulerad incidens / 100 000 av infiltrerande cancer (95% KI) HPV-test + cellprov: 4,6 (1,1; 12,1) efter 3,5 år och 8,7 (3,3; 18,6) efter 5,5 år Cellprov: 15,4 (7,9; 27,0) efter 3,5 år och 3,0 (2,2; 5,5) efter 5,5 år Incidenskvot (95% KI) HPV-test+cellprov kontra cellprov 0,79 (0,46; 1,36) upp till och med 2,5 år efter första teststillfället och 0,45 (0,25; 0,81) efter 2,5 år efter första teststillfället | Stor poolad analys med delvis nya data. Den Italienska studien står för huvuddelen av effekten med övergripande incidenskvot på 0,37 (statistiskt signifikant) men den är också den största studien. I de tre mindre är de övergripande punktestimaten för incidenskvoten var 0,71, 0,83, och 0,72 och dessa är inte statistiskt signifikanta. Poolad incidenskvot var 0,60 statistiskt signifikant. Man fann ingen heterogenitet mellan studierna |
| Screening med HPV-test minskar dödligheten i livmoderhalscancer jämfört med screening med cellprov | 1 klusterrandomiserad studie från Indien [55]. Ett screeningtillfälle n=131 746 | Relativ risk (95% KI) 0,59 (0,39; 0,96) | En studie med tveksam överförbarhet |
| HPV-test är mer effektivt att hitta CIN2+ och CIN3+ än cytologi 3 och 5 år efter ett negativt test | En studie i Swedescreenstudien [66] En metaanalys i en systematisk översikt [48] | Sensitivitet CIN2+ cytologi [66] 3 år: 89,35 % (95% KI, 76,85; 91,84) 5 år: 68,02 % (95% KI, 58,75; 76,05) Sensitivitet CIN2+ HPV-test [66]. 3 år: 92,23% (95% KI, 84,58; 96,25) 5 år: 86,40% (95% KI, 79,21; 91,37) Kumulerad incidens av CIN3+ efter 5 år [48] cytologi-/HPV- 0,18% (95% KI, 0,08; 0,29) cytologi +/HPV- 1,24% (95% KI, 0,51; 1,96) cytologi -/HPV+ 6,11% (95% KI, 4,03; 8,19) cytologi +/HPV+ 17,40% (95% KI, 14,53; 20,26) | Sensitivitet för att hitta en CIN2+ 5 år efter ett negativt HPV-test är den samma som 3 år efter en negativ cytologi |
| Ålder | | | |

Referenser

1. Nationellt kvalitetsregister för cervix-cancerprevention. Årsrapport 2014. Hämtad från <http://www.cancercentrum.se/PageFiles/7078/NKCx-arsrapport2014.pdf>
2. Gustafsson, L, Ponten, J, Bergstrom, R, Adami, HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer*. 1997; 71:159-65.
3. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2012 – Nya diagnosticerade cancerfall år 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. Artikelnummer: 2013-12-17 ISBN: 978-91-7555-126-5.
4. Socialstyrelsen. Dödsorsaker 2013 – Causes of Death 2013. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. Artikelnummer: 2014-8-5 ISBN 978-91-7555-202-6.
5. NORDCAN. The Association of the Nordic Cancer Registries (ANCR) 2014-08-25. Hämtad från: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/SW/frame.asp>.
6. Andrae, B, Kemetli, L, Sparén, P, Silfverdal, L, Strander, B, Ryd, W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Nat Cancer Inst*. 2008; 100:622-9.
7. Vaccarella, S, Franceschi, S, Engholm, G, Lönnerberg, S, Khan, S, Bray, F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014; 111:965-9.
8. Darlin, L, Borgfeldt, C, Widen, E, Kannisto, P. Elderly women above screening age diagnosed with cervical cancer have a worse prognosis. *Anticancer Res*. 2014; 34:5147-51.
9. Andrae, B, Andersson, TM, Lambert, PC, Kemetli, L, Silfverdal, L, Strander, B, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e900.
10. zur Hausen, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009; 384:260-5.
11. Ponten, J, Adami, HO, Bergström, R, Dillner, J, Friberg, LG, Gustafsson, L, et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer*. 1995; 60):1-26.
12. Bzhalava, D, Guan, P, Franceschi, S, Dillner, J, Clifford, G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013; 445:224-31.
13. Woodman, CB, Collins, SI, Young, LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Rev Cancer*. 2007; 7:11-22.
14. Schiffman, M, Wentzensen, N. From human papillomavirus to cervical

- cancer. *Obstet Gynecol.* 2010; 116:177-85.
15. Nasiell, K, Nasiell, M, Vaclavinkova, V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 1983; 61:609-14.
 16. McCredie, MR, Sharples, KJ, Paul, C, Baranyai, J, Medley, G, Jones, RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:425-34.
 17. Gustafsson, L, Adami, HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer.* 1989; 60:132-41.
 18. van Oortmarssen, GJ, Habbema, JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer.* 1991; 64:559-65.
 19. Bergstrom, R, Adami, HO, Gustafsson, L, Ponten, J, Sparén, P. Detection of preinvasive cancer of the cervix and the subsequent reduction in invasive cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:1050-7.
 20. Barken, SS, Rebolj, M, Andersen, ES, Lynge, E. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia treatment in a well-screened population. *Int J Cancer* 2012; 130:2438-44.
 21. Albrechtsen, S, Rasmussen, S, Thoresen, S, Irgens, LM, Iversen, OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ.* 2008; 337:a1343.
 22. Arbyn, M, Kyrgiou, M, Simoens, C, Raifu, AO, Koliopoulos, G, Martin-Hirsch, P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337:a1284.
 23. Castanon, A, Brocklehurst, P, Evans, H, Peebles, D, Singh, N, Walker, P, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ.* 2012; 345:e5174.
 24. Heinonen, A, Gissler, M, Riska, A, Paavonen, J, Tapper, AM, Jakobsson, M. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1063-8.
 25. Guo, HJ, Guo, RX, Liu, YL. Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013; 34:79-82.
 26. Frega, A, Sesti, F, De Sanctis, L, Pacchiarotti, A, Votano, S, Biamonti, A, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122:145-9.
 27. Werner, CL, Lo, JY, Heffernan, T, Griffith, WF, McIntire, DD, Leveno, KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:605-8.

28. Van Hentenryck, M, Noel, JC, Simon, P. Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. *Eur J Obstetr Gynecol, Reprod Biology.* 2012; 162:16-20.
29. Jakobsson, M, Gissler, M, Paavonen, J, Tapper, AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:504-10.
30. Noehr, B, Jensen, A, Frederiksen, K, Tabor, A, Kjaer, SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:1232-8.
31. Poon, LC, Savvas, M, Zamblera, D, Skyfta, E, Nicolaides, KH. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *BJOG* 2012; 119:692-8.
32. Pils, S, Eppel, W, Seemann, R, Natter, C, Ott, J. Sequential cervical length screening in pregnancies after loop excision of the transformation zone conisation: a retrospective analysis. *BJOG.* 2014; 121:457-62.
33. Conner, SN, Cahill, AG, Tuuli, MG, Stamilio, DM, Odibo, AO, Roehl, KA, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:1154-9.
34. Bruinsma, FJ, Quinn, MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011; 118:1031-41.
35. Andia, D, Mozo de Rosales, F, Villasante, A, Rivero, B, Diez, J, Perez, C. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 112:225-8.
36. Reilly, R, Paranjothy, S, Beer, H, Brooks, CJ, Fielder, HM, Lyons, RA. Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study. *BJOG* 2012; 119:236-44.
37. WHO. World Health Organization. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. WHO guidelines. 2013. ISBN: 978 92 4 154869 4.
38. Ronco, G, Dillner, J, Elfström, KM, Tunesi, S, Snijders, PJ, Arbyn, M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014; 383:524-32.
39. Cuzick, J, Clavel, C, Petry, KU, Meijer, CJ, Hoyer, H, Ratnam, S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006; 119:1095-101.
40. Naucler, P, Ryd, W, Törnberg, S, Strand, A, Wadell, G, Elfgrén, K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:88-99.
41. Ferreccio, C, Barriga, MI, Lagos, M, Ibanez, C, Poggi, H, Gonzalez, F,

- et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer* 2013; 132:916-23.
42. Mayrand, MH, Duarte-Franco, E, Rodrigues, I, Walter, SD, Hanley, J, Ferenczy, A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *New Engl J Med.* 2007; 357:1579-88.
 43. Cuzick, J, Szarewski, A, Mesher, D, Cadman, L, Austin, J, Perryman, K, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology – Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008; 122:2294-300.
 44. Ronco, G, Giorgi-Rossi, P, Carozzi, F, Confortini, M, Dalla Palma, P, Del Mistro, A, et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:492-501.
 45. Belinson, J, Qiao, YL, Pretorius, R, Zhang, WH, Elson, P, Li, L, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2001; 83:439-44.
 46. Bigras, G, de Marval, F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer.* 2005; 93:575-81.
 47. Kitchener, HC, Almonte, M, Thomson, C, Wheeler, P, Sargent, A, Stoykova, B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10:672-82.
 48. Arbyn, M, Ronco, G, Anttila, A, Meijer, CJ, Poljak, M, Ogilvie, G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012; 30 Suppl 5:F88-99.
 49. Leinonen, M, Nieminen, P, Kotaniemi-Talonen, L, Malila, N, Tarkkanen, J, Laurila, P, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:1612-23.
 50. Leinonen, MK, Nieminen, P, Lönnberg, S, Malila, N, Hakama, M, Pokhrel, A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ.* 2012; 345:e7789.
 51. Naucler, P, Ryd, W, Törnberg, S, Strand, A, Wadell, G, Elfgrén, K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *New Engl J Med.* 2007; 357:1589-97.
 52. Ogilvie, GS, Krajden, M, van Niekerk, DJ, Martin, RE, Ehlen, TG, Ceballos, K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled

- trial: the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer*. 2012; 107:1917-24.
53. Rijkaart, DC, Berkhof, J, Rozendaal, L, van Kemenade, FJ, Bulkman, NW, Heideman, DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13:78-88.
 54. Ronco, G, Giorgi-Rossi, P, Carozzi, F, Confortini, M, Dalla Palma, P, Del Mistro, A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:249-57.
 55. Sankaranarayanan, R, Nene, BM, Shastri, SS, Jayant, K, Muwonge, R, Budukh, AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *New Engl J Med*. 2009; 360:1385-94.
 56. Bouchard-Fortier, G, Hajifathalian, K, McKnight, MD, Zacharias, DG, Gonzalez-Gonzalez, LA. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Publ Health*. 2014; 36:46-55. health
 57. Murphy, J, Kennedy, EB, Dunn, S, McLachlin, CM, Fung Kee Fung, M, Gzik, D, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obst Gynaecol Canada*. 2012; 34:443-52.
 58. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens statistikdatabas. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>
 59. Sasieni, P, Adams, J, Cuzick, J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003; 89:88-93.
 60. Lönnberg, S, Anttila, A, Luostarinen, T, Nieminen, P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2012; 21:1354-61.
 61. Lönnberg, S, Nieminen, P, Luostarinen, T, Anttila, A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer*. 2013; 132:2134-40.
 62. Skjeldestad, FE, Mehta, V, Sings, HL, Ovreness, T, Turpin, J, Su, L, et al. Seroprevalence and genital DNA prevalence of HPV types 6, 11, 16 and 18 in a cohort of young Norwegian women: study design and cohort characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87:81-8.
 63. Kjaer, SK, Bruegelmans, G, Munk, C, Junge, J, Watson, M, Iftner, T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*. 2008; 123:1864-70.
 64. Wright, TC, Jr., Stoler, MH, Behrens, CM, Apple, R, Derion, T, Wright, TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and

- baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206:46.e1-.e11.
65. Forslund, O, Antonsson, A, Edlund, K, van den Brule, AJ, Hansson, BG, Meijer, CJ, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol.* 2002; 66:535-41.
 66. Elfström, KM, Smelov, V, Johansson, AL, Eklund, C, Naucler, P, Arnheim-Dahlström, L, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ.* 2014; 348:g130.
 67. Dillner, J, Rebolj, M, Birembaut, P, Petry, KU, Szarewski, A, Munk, C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008; 337:a1754.
 68. Philips, Z, Avis, M, Whynes, DK. Introducing HPV triage into the English cervical cancer screening program: consequences for participation. *Womens Health.* 2006; 43:17-34.
 69. Brown, L, Ritvo, P, Howlett, R, Cotterchio, M, Matthew, A, Rosen, B, et al. Attitudes toward HPV testing: interview findings from a random sample of women in Ontario, Canada. *Health Care Women Int.* 2007; 28:782-98.
 70. Dieng, M, Trevena, L, Turner, RM, Wadolowski, M, McCaffery, K. What Australian women want and when they want it: Cervical screening testing preferences, decision-making styles and information needs. *Health Expect.* 2013; 16:177-88.
 71. Burger, EA, Nygard, M, Gyrd-Hansen, D, Moger, TA, Kristiansen, IS. Does the primary screening test influence women's anxiety and intention to screen for cervical cancer? A randomized survey of Norwegian women. *BMC Publ Health.* 2014; 14:360.
 72. Zorzi, M, Del Mistro, A, Farruggio, A, de'Bartolomeis, L, Frayle-Salamanca, H, Baboci, L, et al. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BJOG.* 2013; 120:1260-7; discussion 7-8.
 73. Dillner, L, Kemetli, L, Elfgren, K, Bogdanovic, G, Andersson, P, Carlsten-Thor, A, et al. Randomized healthservices study of human papillomavirus-based management of low-grade cytological abnormalities. *Int J Cancer.* 2011; 129:151-9.
 74. Del Mistro, A, Frayle, H, Ferro, A, Callegaro, S, Del Sole, A, Stomeo, A, et al. Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women. *J Med Screen.* 2014; 21:30-7.
 75. Drolet, M, Brisson, M, Maunsell, E, Franco, EL, Coutlee, F, Ferenczy, A, et al. The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. *Psycho-oncol.* 2012; 21:1071-81.
 76. Korfage, IJ, van Ballegooijen, M, Huvneers, H, Essink-Bot, ML. Anxi-

- ety and borderline PAP smear results. *Eur J Cancer*. 2010; 46:134-41.
77. Korfage, IJ, van Ballegooijen, M, Wauben, B, Looman, CW, Habbema, JD, Essink-Bot, ML. Having a Pap smear, quality of life before and after cervical screening: a questionnaire study. *BJOG*. 2012; 119:936-44.
 78. O'Connor, M, Costello, L, Murphy, J, Prendiville, W, Martin, C, O'Leary, J, et al. 'I don't care whether it's HPV or ABC, I just want to know if I have cancer.' Factors influencing women's emotional responses to undergoing human papillomavirus testing in routine management in cervical screening: a qualitative study. *BJOG*. 2014; 121: 1421-9 .
 79. Sharp, L, Cotton, S, Cruickshank, M, Gray, NM, Harrild, K, Smart, L, et al. The unintended consequences of cervical screening: distress in women undergoing cytologic surveillance. *J Low Gen Tract Dis*. 2014; 18:142-50.
 80. Sharp, L, Cotton, S, Little, J, Gray, NM, Cruickshank, M, Smart, L, et al. Psychosocial impact of alternative management policies for low-grade cervical abnormalities: results from the TOMBOLA randomised controlled trial. *PloS One*. 2013; 8:e80092.
 81. Hellsten, C, Lindqvist, PG, Sjöström, K. A longitudinal study of sexual functioning in women referred for colposcopy: a 2-year follow up. *BJOG*. 2008; 115:205-11.
 82. Hellsten, C, Sjöström, K, Lindqvist, PG. A 2-year follow-up study of anxiety and depression in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. *BJOG*. 2008; 115:212-8.
 83. Hendry, M, Pasterfield, D, Lewis, R, Clements, A, Damery, S, Neal, RD, et al. Are women ready for the new cervical screening protocol in England? A systematic review and qualitative synthesis of views about human papillomavirus testing. *Br J Cancer*. 2012; 107:243-54.
 84. Kitchener, HC, Fletcher, I, Roberts, C, Wheeler, P, Almonte, M, Maguire, P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* . 2008; 18:743-8.
 85. Maissi, E, Marteau, TM, Hankins, M, Moss, S, Legood, R, Gray, A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ*. 2004; 328:1293.
 86. McCaffery, K, Waller, J, Forrest, S, Cadman, L, Szarewski, A, Wardle, J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG*. 2004; 111:1437-43.
 87. Daley, EM, Perrin, KM, McDermott, RJ, Vamos, CA, Rayko, HL, Packing-Ebuen, JL, et al. The psychosocial burden of HPV: a mixed-method study of knowledge, attitudes and behaviors among HPV+ women. *J Health Psychol*. 2010; 15:279-90.
 88. Waller, J, Marlow, LA, Wardle, J. Anticipated shame and worry following an abnormal Pap test result: the

- impact of information about HPV. *Prev Med.* 2009; 48:415-9.
89. Waller, J, McCaffery, K, Kitchener, H, Nazroo, J, Wardle, J. Women's experiences of repeated HPV testing in the context of cervical cancer screening: a qualitative study. *Psycho-oncol.* 2007; 16:196-204.
 90. Waller, J, Marlow, LA, Wardle, J. The association between knowledge of HPV and feelings of stigma, shame and anxiety. *Sex Trans Infect.* 2007; 83:155-9.
 91. Johnson, CY, Sharp, L, Cotton, SC, Harris, CA, Gray, NM, Little, J, et al. Human papillomavirus infection and anxiety: analyses in women with low-grade cervical cytological abnormalities unaware of their infection status. *PloS One.* 2011; 6:e21046.
 92. Lin, H, Jeng, CJ, Wang, LR. Psychological responses of women infected with cervical human papillomavirus: a qualitative study in Taiwan. *Taiwan J Obst Gynecol.* 2011; 50:154-8.
 93. Rubin, MM, Tripsas, CK. Perceived uncertainty, coping strategies, and adaptation in women with human papillomavirus on pap smear. *J Lower Gen Tract Dis.* 2010; 14:81-9.
 94. McCaffery, KJ, Irwig, L, Turner, R, Chan, SF, Macaskill, P, Lewicka, M, et al. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. *BMJ.* 2010; 340:b4491.
 95. Rosen, NO, Knauper, B, Di Dio, P, Morrison, E, Tabing, R, Feldstain, A, et al. The impact of intolerance of uncertainty on anxiety after receiving an informational intervention about HPV: a randomised controlled study. *Psychol Health.* 2010; 25:651-68.
 96. Kwan, TT, Cheung, AN, Lo, SS, Lee, PW, Tam, KF, Chan, KK, et al. Psychological burden of testing positive for high-risk human papillomavirus on women with atypical cervical cytology: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90:445-51.
 97. Dominiak-Felden, G, Cohet, C, Atrux-Tallau, S, Gilet, H, Tristram, A, Fiander, A. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Publ Health.* 2013; 13:1065.
 98. Frazer, IH, Cox, JT, Mayeaux, EJ, Jr., Franco, EL, Moscicki, AB, Palefsky, JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Ped Infect Dis J.* 2006; 25:S65-81, quiz S2.
 99. Shuman, AG, Wolf, GT. Human papillomavirus status in head and neck cancer: the ethics of disclosure. *Cancer.* 2010; 116:4221-6.
 100. Read, CM, Bateson, DJ. Marrying research, clinical practice and cervical screening in Australian Aboriginal women in western New South Wales, Australia. *Rural Remote Health.* 2009; 9:1117.
 101. Lazcano-Ponce, E, Alonso, P, Ruiz-Moreno, JA, Hernandez-Avila, M. Recommendations for cervical cancer

- screening programs in developing countries. The need for equity and technological development. *Salud Publ Mexico*. 2003; 45 Suppl 3:S449-62.
102. Franco, EL, Coutlee, F, Ferenczy, A. Integrating human papillomavirus vaccination in cervical cancer control programmes. *Publ Health Genom*. 2009; 12:352-61.
103. Waller, J, McCaffery, KJ, Forrest, S, Wardle, J. Human papillomavirus and cervical cancer: issues for biobehavioral and psychosocial research. *Ann Behav Med*. 2004; 27:68-79.
104. Eskild, A. Rutinemessig HPV-testing gjør friske folk syke. *Dagens Medisin*; 2013.
105. Navarro-Illana, P, Aznar, J, Diez-Domingo, J. Ethical considerations of universal vaccination against human papilloma virus. *BMC Med Ethics*. 2014; 15:29.
106. McCaffery, K, Forrest, S, Waller, J, Desai, M, Szarewski, A, Wardle, J. Attitudes towards HPV testing: a qualitative study of beliefs among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in the UK. *Br J Cancer*. 2003; 88:42-6.
107. Sanner, K. Significance of Human Papillomavirus (HPV) Analysis for the Detection of Precancerous Cervical Lesions : Impact of Self Sampling. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis; 2013.
108. Sirovich, BE, Woloshin, S, Schwartz, LM. Screening for cervical cancer: will women accept less? *Amer J Med*. 2005; 118:151-8.
109. Schwartz, LM, Woloshin, S, Fowler Jr., FJ, Welch, HG, Author, A, Va Outcomes Group,. Enthusiasm for Cancer Screening in the United States. *J Amer Med Ass* 2004; 291:71-8.
110. Törnberg, S. Oorganiserad testning är emot vetenskap. *Dagens Medicin*. 2006.
111. Srinivasan, S. Ethics of 'standard care' in randomised controlled trials of screening for cervical cancer. *Ind J Med Ethics*. 2013; 10:147-9.
112. Macklin, R. Screening for cervical cancer revisited: understanding implementation research. *Ind J Med Ethics*. 2013; 10(4):251-3.
113. Storvik, A. Helsedirektoratet vil teste kvinner: Strid om HPV-prosjekt. *Dagens Medisin*. 2013.

Bilaga 1. Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 04 May 2014 (CDSR, DARE & CENTRAL)
Screening for cervical cancer

| Search terms | Items found |
|---|---|
| Cervical cancer | |
| 1. MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees OR MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees OR MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees | 2868 |
| (cervical or cervix or cervico) near/2 (cancer* or neoplas* or dysplas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2409 |
| 1 OR 2 | 2868 |
| Papillomavirus test | |
| MeSH descriptor: [Human Papillomavirus DNA Tests] explode all trees OR MeSH descriptor: [DNA Probes, HPV] explode all trees | 18 |
| ("human papillomavirus" or papillomaviridae or hpv*) near/3 (screen* or test* or detect*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 381 |
| 4 OR 5 | 385 |
| Preterm birth | |
| MeSH descriptor: [Pregnancy Outcome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees OR MeSH descriptor: [Abortion, Spontaneous] explode all trees | 3451 |
| preterm or "pre term" or premature or spontaneous) next/1 (birth* or deliver* or abortion*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1804 |
| 7 OR 8 | 4472 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 358 CDSR/5 DARE/22 Central/244 CRM/ HTA/30 EED/56 |

The table continues on the next page

| | |
|----------|--|
| 3 OR 6 | 3021 |
| 9 AND 11 | 14 CDSR/1 DARE/3 Central/9 EED/1 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

ti,ab,kw = title, abstract, keywords

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 10 April 2014

Screening for cervical cancer

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Cervical cancer | |
| 2. 'uterine cervix cancer'/exp/mj/dm_pc,dm_di OR 'papillomavirus infection'/exp/mj/dm_pc,dm_di OR 'uterine cervix dysplasia'/exp/mj | 14 583 |
| cervical NEXT/1 (cancer* OR neoplas* OR carcinom* OR dysplas*) OR cervix NEXT/1 (cancer* OR neoplas* OR carcinom* OR dysplas*) OR cervico NEXT/1 (cancer* OR neoplas* OR carcinom* OR dysplas*) OR cervical NEXT/1 screen* OR (cervix NEXT/1 screen*):ab,ti | 67 761 |
| 1 OR 2 | 69 352 |
| Papillomavirus test | |
| 'human papillomavirus dna test'/exp OR 'dna probe'/exp OR 'screening test'/exp/mj | 22 120 |
| (hpv NEXT/2 (test* OR screen* OR detect*)) OR (('human papillomavirus' OR "human papilloma virus") NEXT/2 (test* OR screen* OR detect*)) OR 'hpv based':ab,ti | 5 860 |
| 4 OR 5 | 27 638 |

The table continues on the next page

Preterm birth

| | |
|---|--------|
| 'prematurity'/exp/mj OR 'spontaneous abortion'/exp/mj OR 'pregnancy outcome'/exp/mj | 35 208 |
| (preterm NEXT/1 birth*):ab,ti OR (preterm NEXT/1 deliver*):ab,ti OR (premature NEXT/1 birth*):ab,ti OR (spontaneous NEXT/1 abortion*):ab,ti | 27 923 |
| 7 OR 8 | 56 051 |

Study types: Randomized controlled trials and other trials (filter¹)

| | |
|---|-----------|
| 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'controlled clinical trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR (cross NEXT/1 over*):de,ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR (singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti AND [embase]/lim | 1 292 435 |
|---|-----------|

Combined sets preterm birth

| | |
|--|--------|
| 3 OR 6 | 97 710 |
| 11 AND 9 | 344 |
| 13 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2014]/py AND [english]/lim | 136 |

Combined sets

| | |
|---|-------|
| 8 AND 7 | 502 |
| 9 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2000-2014]/py | 366 t |

¹ <http://osh.cochrane.org/embase>

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts /

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 27 April 2014

Screening for cervical cancer

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Cervical cancer | |
| 3. "Uterine Cervical Neoplasms"[Majr] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Majr] OR "Papillomavirus Infections"[Majr] OR "Uterine Cervical Dysplasia"[Majr] | 61240 |
| cervical cancer*[Title/Abstract] OR cervical neoplas*[Title/Abstract] OR cervical carcinom*[Title/Abstract] OR cervical dysplas*[Title/Abstract] OR cervix cancer*[Title/Abstract] OR cervix neoplas*[Title/Abstract] OR cervix carcinom*[Title/Abstract] OR cervix dysplas* [Title/Abstract] OR cervico neoplas*[Title/Abstract] OR cervico carcinom*[Title/Abstract] OR cervico dysplas*[Title/Abstract] OR cervical screen*[Title/Abstract] OR cervix screen*[Title/Abstract] | 40679 |
| 1 OR 2 | 73877 |
| Papillomavirus test | |
| "Human Papillomavirus DNA Tests"[Mesh] OR "DNA Probes, HPV"[Mesh] OR "Mass Screening/methods"[Mesh] OR "Mass Screening/psychology"[Mesh] | 31665 |
| ((human papillomavirus*[Title/Abstract] OR human papilloma virus*[Title/Abstract] OR papillomaviridae[Title/Abstract] OR hpv[ti]) AND (test[Title/abstract] OR tests[Title/abstract] OR testing[Title/abstract] OR screen*[Title/Abstract] OR detect*)) OR HPV test*[Title/Abstract] OR HPV DNA test*[Title/Abstract] OR hpv screen*[Title/Abstract] OR hpv-based[Title/Abstract] OR cervical screen*[Title/Abstract] | 15513 |
| 4 OR 5 | 45517 |
| Preterm birth | |
| "Pregnancy Outcome"[Mesh] OR "Premature Birth"[Majr] OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh:NoExp] | 54416 |
| preterm birth*[Title/Abstract] OR pre term birth*[Title/Abstract] OR preterm deliver*[Title/Abstract] OR pre term deliver*[Title/Abstract] OR spontaneous abortion*[Title/Abstract] OR premature birth*[Title/Abstract] | 25445 |
| 7 OR 8 | 68980 |

The table continues on the next page

Study types: Randomized controlled trials and other trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, broad) (Haynes 2005)

| | |
|---|---------|
| (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) | 4176548 |
|---|---------|

Combined sets preterm birth

| | |
|--|--------|
| 3 OR 6 | 106424 |
| 11 AND 9 | 655 |
| 12 AND NOT (animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) | 652 |
| 13 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01 to 2014/12/31 | 460 |

Combined sets

| | |
|--|-------|
| 3 AND 6 | 10742 |
| 15 NOT (animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) | 10683 |
| 16 AND 10 | 2183 |
| 17 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01 to 2014/12/31 | 1951 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[Title/Abstract] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005;330(7501):1179

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Cervical cancer | |
| 4. 'uterine cervix cancer'/exp/mj/dm_pc,dm_di OR 'papillomavirus infection'/exp/mj/dm_pc,dm_di OR 'uterine cervix dysplasia'/exp/mj OR 'human papillomavirus dna test'/exp OR 'dna probe'/exp OR 'screening test'/exp/mj | 27,310 |
| cervical NEXT/1 (cancer* OR neoplas* OR carcinom* OR dysplas*) OR cervix NEXT/1 (cancer* OR neoplas* OR carcinom* OR dysplas*) OR cervico NEXT/1 (cancer* OR neoplas* OR carcinom* OR dysplas*) OR cervical NEXT/1 screen* OR (cervix NEXT/1 screen*):ab,ti OR (hvp NEXT/2 (test* OR screen* OR detect*)) OR (('human papillomavirus' OR "human papilloma virus" OR "papillomaviral infection" OR "papillomavirus infections") NEXT/2 (test* OR screen* OR detect*)):ab,ti OR 'hvp based':ab,ti | 82,584 |
| 1 OR 2 | 95,085 |
| Psychosocial aspects | |
| 'psychological aspect'/exp/mj OR 'social aspect'/exp/mj OR 'social psychology'/exp/mj OR 'anxiety'/exp/mj OR 'shame'/exp/mj OR 'qualitative research'/exp OR (('mass screening'/exp/mj OR 'cancer screening'/exp/mj) AND (psychosocial:ab,ti OR psychological:ab,ti)) | 77,477 |
| psychosocial:ab,ti OR psychological:ab,ti OR anxiety*:ab,ti OR shame*:ab,ti OR ashame*:ab,ti OR worry:ab,ti OR worries:ab,ti OR stigma*:ab,ti OR questionnaire*:ab,ti OR interview*:ab,ti OR qualitative:ab,ti | 1,022,597 |
| 4 OR 5 | 1,051,981 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 5,224 |
| 7 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2000-2014]/py | 2,962 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

***** = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 27 April 2014

Screening for cervical cancer: psychosocial aspects

| Search terms | Items found |
|--|--------------------|
| Cervical cancer | |
| 5. "Uterine Cervical Neoplasms/ethnology"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms/psychology"[Mesh] OR "Uterine Cervical Dysplasia/ethnology"[Mesh] OR "Uterine Cervical Dysplasia/prevention and control"[Mesh] OR "Uterine Cervical Dysplasia/psychology"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections/ethnology"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections/prevention and control"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections/psychology"[Mesh] OR "Human Papillomavirus DNA Tests"[Mesh] OR "DNA Probes, HPV"[Mesh] | 5997 |
| ((human papillomavirus*[Title/Abstract] OR human papilloma virus*[Title/Abstract] OR papillomaviridae[Title/Abstract] OR hpv[ti]) AND (test[Title/abstract] OR tests[Title/abstract] OR testing[Title/abstract] OR screen*[Title/Abstract] OR detect*)) OR HPV test*[Title/Abstract] OR HPV DNA test*[Title/Abstract] OR hpv screen*[Title/Abstract] OR hpv-based[Title/Abstract] OR cervical screen*[Title/Abstract] | 15513 |
| 1 OR 2 | 19501 |
| Psychosocial aspects | |
| "Mass Screening/psychology"[Mesh] OR "Stress, Psychological"[Mesh] OR "Self Disclosure"[Mesh] OR "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Shame"[Mesh] OR "Adaptation, Psychological"[Mesh] OR "Qualitative Research"[Mesh] OR "Psychology"[Mesh] | 291421 |
| psychosocial[Title/Abstract] OR anxiety[Title/Abstract] OR shame*[Title/Abstract] OR ashamed*[Title/Abstract] OR worry[Title/Abstract] OR worries[Title/Abstract] OR questionnaire*[Title/Abstract] OR interview*[Title/Abstract] OR qualitative[Title/Abstract] | 705249 |
| 4 OR 5 | 44517 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 2030 |
| 7 NOT (animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) Filters activated: Publication date from 2000/01/01 to 2014/12/31 | 1652 |

The table continues on the next page

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

PsycInfo via EBSCO 09 September 2014

Title: Screening for cervical cancer: psychosocial aspects

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Cervical cancer testing | |
| 6. (DE "Human Papillomavirus" OR MM "Cervix") AND (MM "Cancer Screening" OR DE "Screening Tests" OR DE "Testing") | 841 |
| TX "human papillomavirus" w2 test* OR TX "human papillomavirus" w2 screen* OR TX hpv w2 test* OR TX hpv w2 screen* OR TX hpv w2 detect* | 99 |
| 1 OR 2 | 876 |
| Psychosocial aspects | |
| DE "Shame" OR DE "Anxiety" OR DE "Embarrassment" OR DE "Stress" OR DE "Psychological Stress" OR DE "Stigma" OR DE "Self Disclosure" OR DE "Qualitative Research" OR DE "Grounded Theory" OR DE "Interviews" OR DE "Life Experiences" | 135,424 |
| TI (shame* OR anxiety OR stress OR stigma* OR experience* OR psychosocial OR "psychological aspect*" OR worry OR worries OR embarrass* OR qualitative* OR interview* OR narrative* OR questionnaire*) OR AB (shame* OR anxiety OR stress OR stigma* OR experience* OR psychosocial OR "psychological aspect*" OR worry OR worries OR embarrass* OR qualitative* OR interview* OR narrative* OR questionnaire*) OR KW (shame* OR anxiety OR stress OR stigma* OR experience* OR psychosocial OR "psychological aspect*" OR worry OR worries OR embarrass* OR qualitative* OR interview* OR narrative* OR questionnaire*) | 1,038,735 |
| 4 OR 5 | 1,049,777 |

The table continues on the next page

Combined sets

| | |
|---|-----|
| 3 AND 6 | 358 |
| Limiters – Peer Reviewed; Publication Type: Peer Reviewed Journal; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 333 |

Alternativ

| | |
|---|-----|
| DE "Human Papillomavirus" AND (MM "Cancer Screening" OR DE "Screening Tests" OR DE "Testing") | |
| TX "human papillomavirus" w2 test* OR TX "human papillomavirus" w2 screen* OR TX hpv w2 test* OR TX hpv w2 screen* OR TX hpv w2 detect* | |
| | 129 |
| | 57 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the
database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase