Livmoderhalscancer-prevention

Nationellt vårdprogram
KORTVERSION 2022-12-21

2022-11-15 Version: 4.0

Vårdprogram samt Konsekvenser av införande av Socialstyrelsens rekommendationer gällande screening, februari 2022

KAPITEL 1

Inledning

1.1 Förändring i svensk livmoderhalsscreening

Efter mer än 50 års organiserad screening i Sverige står det klart att detta har varit en av den moderna medicinhistoriens mest framgångsrika interventioner i befolkningsperspektiv och har räddat tusentals kvinnors liv. Införandet av Socialstyrelsens rekommendationer från 2015 förbättrade tillförlitligheten med provtagningen och beräknades sänka antalet nyinsjuknande med 10–20 % jämfört med tidigare. Samtidigt möjliggörs en större enhetlighet i screening och uppföljning av avvikande prover med inriktning att landets kvinnor ska erbjudas en optimal, modern och evidensbaserad vård.

Första vårdprogrammet som kom 2017 representerade en övergång till HPV-baserad screening i vissa åldersgrupper, men annars behölls strukturerna och provtagningssättet. Det här vårdprogrammet innebär en övergång från screening, utredning och uppföljning, som i huvudsak utgått från cellförändringar, till en modell där risken för utveckling av cancer utgår ifrån om HPV påvisas och vilken typ som påvisas. Handläggningen rekommenderas utifrån HPV-förekomsten i kombination med närvaro eller avsaknad av cellförändringar i cytologiska eller histopatologiska prover. En viktig punkt för att vårdprogrammet ska kunna accepteras och användas på bästa sätt är att detta skifte från lesionsbaserad till riskbaserad handläggning kommuniceras till alla inblandade i screening- och utredningsverksamheten.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Vårdprogrammet publicerades första gången i januari 2017.

1.2.1 Uppdatering november 2022

Socialstyrelsen har gjort en översyn av screeningprogrammet och de uppdaterade rekommendationerna publicerades i februari 2022. Uppdateringar i denna version av vårdprogrammet speglar anpassningar till nytt screeningintervall i åldern 23–49 år, nya screeningmetoder (HPV-baserad screening från 23 års ålder och självprovtagning för HPV som alternativ), samt

borttagande av dubbelanalysen vid första provet efter 40 år som framkommer i de uppdaterade rekommendationerna.

Första vårdprogrammet för livmoderhalscancerprevention kom 2017 och fältet har utvecklats sedan dess. Därför har vårdprogramsgruppen gjort en grundlig genomgång av texterna i samband med uppdateringar mot Socialstyrelsens rekommendationer.

För att säkerställa samstämmighet mot Socialstyrelsens rekommendationer, och öka patientsäkerheten mot bakgrund av utvecklingen inom fältet, uppdateras vårdprogrammet enligt följande:

- Ett förtydligande om användning av HPV-självprovtagning som alternativ till vårdgivartaget prov.
- En rekommendation om att utökad genotypning bör användas för HPV-analyser inom screeningprogrammet och därmed finns det nya rekommendationer för triagering och handläggning vid positiva screeningprov, beroende på HPV-typ, ålder och triagefynd.
- Uppdaterade rekommendationer för utredning, behandling och uppföljning efter behandling av dysplasier.
- En förstärkt utbildning inom kolposkopi och vidare kvalitetssäkring av utredning och uppföljning av avvikelser upptäckta inom screening.
- Ett förtydligande om krav på screeningorganisationen och ansvar för process.
- En rekommendation om att kvinnor som omfattades av screening 2017, men som avslutats in screeningprogrammet innan HPV-analys hann införas, bör erbjudas självprovtagning för HPV.

1.2.2 Uppdatering april 2021

Covid-19-pandemin har påverkat screeningverksamheterna och betytt att många regioner inte har kunnat kalla kvinnor enligt gällande föreskrift. År 2020 har Socialstyrelsen gett regionerna möjlighet att primärt screena för livmoderhalscancer med hjälp av HPV-självprovtagning, om screeningen inte kan genomföras som vanligt. De tillfälliga föreskrifterna (HSLF-FS 2020:38) omfattar screeningmålgruppen och gäller till och med 30 juni 2022. Föreskrifterna påkallar ett behov av ytterligare information och en rekommendation i vårdprogrammet för livmoderhalscancerprevention om hur metoden ska tillämpas och följas upp.

För att möta behovet av vägledning för användning av självprovtagning, har ett nytt kapitel adderats. Kapitel 19 ger stöd vid handläggning av positiv HPV-analys efter HPV-självprovtagning enligt Socialstyrelsens tillfälliga föreskrift under covid-19-pandemin, samt efter självprovtagning för uteblivare. Detta kapitel inkluderar även förslag till kvalitetsindikatorer och betonar vikten av omsorgsfull monitorering och utvärdering vid erbjudande om HPV-självprovtagning. Nationell arbetsgrupp för prevention mot livmoderhalscancer (NACx) har även tagit fram nationella mallar för erbjudandebrev och svarsbrev som regionerna bör använda om de erbjuder HPV-självprovtagning som primär screeningmetod relaterat till covid-19-pandemin.

Övriga revideringar:

- Kap. 13.2.1 – Reflextest HPV vid HSILcyt och ASC-H vid primär cytologisk analys för att ytterligare förbättra handläggningen vid utredning av cervixdysplasi.
- Kap. 16.8 – Cellprov med analys för HPV rekommenderas vid stark klinisk misstanke om cervixcancer.

1.2.3 Uppdaterat KVAST-kompendium september 2019

Bilaga 3 KVAST-kompendium i cervixcytologi uppdaterat och fastställt 2019-05-15. Godkänt av NACx och vårdprogramgruppen 2019-09-05. Ändringarna framgår i bilagan.

1.2.4 Korrigeringar februari 2019

Kapitel 12.1 Krav på HPV-analys: Ny kod tillagd i tabellen: E334980

Bilaga 2: Nationella standardremisser för gynekologisk cellprovskontroll samt klinisk remiss för HPV och cervixcytologi (2022-04-15): Ytterligare svarsalternativ tillagt: Kolposkopiutfall bedömbart.

I övrigt korrigering av stavfel, felaktiga länkar och liknande.

1.2.5 Uppdatering november 2018

De randomiserade studier som ligger till grund för Socialstyrelsens rekommendation om livmoderhalscancerscreening från 2015 och det nationella vårdprogrammet Cervixcancerprevention från 2017 baserar sig på primär HPV-testning med cytologisk screening som triage [1]. Den svenska Swedescreen-studien har som en av fyra studier bidragit med viktigt underlag [2]. Helt nyligen har påvisats att svensk cytologi under senaste åren har

uppvisat en försämrad tillförlitlighet i att detektera förstadier till livmoderhalscancer, med en incidensökning som följd. Antalet kvinnor som har haft normalt cytologiskt prov den senaste screeningomgången och ändå utvecklat cancer har ökat med 30 % [3]. Cytologisk diagnostik spelar en avgörande roll också efter det nya vårdprogrammets övergång till primär HPV-screening i de åldrar där cancer är vanligast. I sin ursprungliga version följs kvinnor med HPV inte upp med nytt prov förrän efter 3 år om det cytologiprov som tas fram (triage) bedöms normalt.

Vårdprogrammet rekommenderar laboratorierna att använda en analysmetod för HPV som åtminstone ger uppdelning i HPV 16, HPV 18 och övriga (HPV non16/18) (kapitel 12.1.3) Kvinnor med HPV 16 och 18 har betydligt högre risk att utveckla höggradig dysplasi (HSIL) och cancer än övriga typer, sedda som grupp. Utvecklingen mot dysplasi och cancer går också fortare [4, 5].

För att öka patientsäkerheten mot bakgrund av denna nya kunskap uppdateras vårdprogrammet enligt följande:

- Kvinnor med positivt testresultat för HPV 16 och/eller 18 och med normalt cytologiskt prov som triage erbjuds ny provtagning inom gynekologisk cellprovskontroll (GCK) 18 månader efter indexprovet.
- Vid typspecifik persistens av HPV 16 eller 18 remitteras kvinnan för kolposkopi och utreds efter riktlinjer för persisterande HPV (kap 15.5.2 och 15.6)
- Kvinnor med HPV non16/18 erbjuds, som hittills, nytt prov efter 36 månader.

Datatekniskt behöver kallelsesystemen upprätta separata kontrollfiler HPV för de tre olika kategorierna, något som redan sedan tidigare är rekommenderat i vårdprogrammet (bilaga 8).

Vårdprogrammet uppdaterades i november 2018 utifrån dessa riktlinjer. Inga andra ändringar gjordes i den uppdaterade versionen, förutom korrigering av enstaka faktafel och stavfel. Avsnitt med ny information är märkta med (uppdaterat 2018).

1.2.6 Uppdatering maj 2018

Bilaga 3 KVAST-kompendium i cervixcytologi uppdaterades med nya rekommendationer för årlig och periodiskt återkommande kvalitetskontroll. Även arbetsgruppen för KVAST-kompendiet uppdaterades.

1.3 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller kvinnor och personer med livmodertapp. Dokumentet beskriver kallelse, besök, provtagning och analys inom ett populationsbaserat screeningprogram utifrån rekommendationer från Socialstyrelsen 2022. Vårdprogrammet omfattar vidare svarshantering, triage och utredning av avvikande prov i screening, uppföljning efter utredning inklusive behandling av cervixdysplasi och fortsatt uppföljning av behandlade kvinnor. Vårdprogrammet innefattar inte handläggning av invasiv cancer (se Vårdprogram livmoderhals- och vaginalcancer) annat än hur fall av cancer som misstänks eller upptäckts i screening ska bedömas och överföras till cancervårdkedjan.

Vårdprogrammet omfattar elevhälsovård och primärvård (vaccination) barnmorskemottagningar, kvinnosjukvård, mikrobiologi (virologi), cytologi, patologi samt organisation och kvalitetsuppföljning av screeningverksamheten. Detta dokument strävar efter att ge evidensbaserade, jämlika, patientsäkra och samlade rekommendationer för ett HPV-baserat screeningprogram och handläggning av kvinnor med de avvikande provresultat som programmet kommer att generera.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 15 november 2022. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2017-01-12	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-05-18	Version 1.1 fastställd av RCC i samverkan
2018-12-11	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-02-22	Version 2.1, endast korrigeringar
2019-09-23	Version 2.2, uppdaterat KVAST-kompendium fastställt 2019-05-15
2021-04-13	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-11-15	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

1.4 Vårdprogrammets målgrupper och förankring

Socialstyrelsen har sett över fyra områden sedan rekommendationerna 2015:

- primär analysmetod i screeningen
- screeningintervall
- värdet av en kompletterande analys för 41-åringar
- självprovtagning.

Vårdprogramgruppen har försökt att tydliggöra dessa konsekvenser för sjukvårdsregionernas och regionernas ledningsfunktioner samt som underlag för regional och nationell samordning.

Vårdprogrammet har uppdaterats av Nationella arbetsgruppen för prevention mot livmoderhalscancer på uppdrag av RCC i samverkan och samarbete med Socialstyrelsen. Nationella arbetsgruppen har bjudit in ytterligare experter, företrädesvis från Nationella expertgruppen för cervixcancerprevention, för att formera en vårdprogramgrupp. Vårdprogramgruppen har dessutom adjungerat expertis för utformning av specifika kapitel i dokumentet.

Vårdprogrammet vänder sig till samtliga delar av vårdkedjan. Tillämpliga delar av vårdprogrammet har tagits fram i samverkan med KVAST-grupperna i cytologi och gynekologisk patologi, C-ARG (Arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention inom SFOG) och Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx). Vårdprogramgruppen har mot bakgrund av konsekvenser av Socialstyrelsens rekommendationer rapporterat till styrgruppen Regionala cancercentrum i samverkan under arbetets gång före remissbehandling. Dokumentet har genomgått en remissrunda till professionella organisationer och till linjeorganisationen för ställningstagande till organisatoriska och ekonomiska konsekvenser. Synpunkter från remissrundan har arbetats in i denna slutliga version.

1.5 Evidensgradering

Det vetenskapliga underlaget har evidensgraderats enligt GRADE, på vilket rekommendationer sedan har baserats. Läs mer om systemet i SBU:s metodbok.

GRADE använder skalan

- starkt (++++)
- måttligt (+++)
- begränsat (++)
- otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.

De flesta GRADE-värderingarna har också en specifik kommentar. I de fall en sådan värdering saknas har ingen evidensgradering kunnat göras, eller så bygger värderingen på klinisk praxis eller konsensus. Ambitionen har varit att alla rekommendationer i vårdprogrammet ska vara evidensbaserade, men ibland har denna ambition överskuggats av målet att i första hand skapa ett välfungerande arbetsverktyg och ett dokument som täcker de flesta kliniska situationer. De väsentliga delarna av rekommendationerna baseras på vetenskaplig evidensanalys medan vissa mer detaljerade råd inte gör det.

Rekommendationerna är vanligen samlade i en ruta i inledningen av varje avsnitt. I vissa avsnitt var det svårt att bryta ut rekommendationerna från underlaget, då är de i stället insprängda i texten.

Dokumentet har en fyllig referenslista. För rekommendationer som baseras på Socialstyrelsens rekommendationer hänvisar vi dock till de omfattande referenslistor som finns i det vetenskapliga underlaget till rekommendationerna. För dessa rekommendationer anger vi därför inga eller bara ett fåtal referenser.

1.6 Termer och förkortningar

Termer som rekommenderas och förkortningar som används i detta vårdprogram

Term/förkortning	Förklaring eller hittillsvarande benämning
AGC	Körtelcellsatypi (atypical glandular cells).
AIS	Adenocarcinoma in situ.
ART	Antiretroviral terapi.
ASC-H	Atypiska skivepitelceller celler talande för höggradig dysplasi.
ASCUS	Atypiska skivepitelceller av oklar betydelse.
Atypi	Företrädesvis cytologisk förändring.
Behandlingskontroll	Prov och undersökning vid gynmottagning i syfte att värdera att genomgången behandling varit fullständig. Vid negativ behandlingskontroll återgår patienten till screening inom Kontrollfil efter behandling eller utläkning (KEB-U). Begreppet ersätter ”Test-of-cure”.
C-ARG	Arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG).
Catch-up screening Catch-up vaccination	Provtagning av kvinnor som omfattades av screening 2017, men som avslutats i screeningprogrammet innan HPV-analys hann införas i regionen, samt vaccination av kvinnor som omfattats av vaccinationsprogrammet men som inte deltagit.
Cellprov	Prov taget från cervix eller vagina för analys med HPV (och cytologi vid triage eller dubbelanalys).
Cervixcancer	Malign epitelial tumör utgående från slemhinnan i livmoderhalsen. I dagligt tal och i kontakt med allmänheten används benämningen livmoderhalscancer.
Cervixcancer-prevention	Samlat begrepp för prevention, främst HPV-vaccination och screening för livmoderhalscancer som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer.
Cervixscreening	Begrepp att använda för screeningverksamheten i stället för screening för cervixcancer, cervixcancerscreening. Synonym för livmoderhalsscreening.
CIN	Intraepitelial neoplasi i cervix. Äldre beteckning på HSIL och LSIL (se nedan).
CIN 2+	Dysplasi grad 2 eller mer i CIN-nomenklaturen. Inkluderar vanligen också cancer.

Cylinderexcision	Högre cylindrisk excision med nål eller laser.
Dubbelanalys	Cellprov med analys för både cytologi och HPV.
Dysplasi	Företrädesvis histopatologisk förändring (LSIL, HSIL, AIS).
Dysplasisköterska Dysplasibarnmorska	Sjuksköterska eller barnmorska som arbetar på gynmottagning och deltar i vården av patienter med avvikelser i cellprov.
EFC	European Federation of Colposcopy
GCK	Benämning för vårdkedjan gynekologisk cellprovskontroll, d.v.s. den organiserade livmoderhalsscreeningen. Då patienter hänvisas till GCK i detta dokument menas specifikt den kallelse- och befolkningsbaserade screeningverksamheten med provtagning inom mödrahälsovården och som inkluderar Kontrollfil HPV (K-fil HPV) och Kontrollfil efter behandling eller utläkning (KEB-U).
GvH	Graft versus host disease. Avstötningsreaktion efter stamcellstransplantation som också drabbar frisk vävnad, främst slemhinnor.
HPV	HPV-typerna 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 68 som av WHO (IARC) fastställts antingen som etablerade orsaker till livmoderhalscancer (carcinogen klass I (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 eller som trolig orsak till livmoderhalscancer (carcinogen klass 2A (HPV68)).
HPV-persistens	Inom ramen för detta vårdprogram definieras persistens som följande: Vid utökad genotypning • HPV högonkogen typ (HPV 16, 18 och/eller 45) vid två prover med minst 12 månaders intervall. • HPV medelonkogen typ (HPV 31, 33, 52 och/eller 58) vid två prover med minst 30 månaders intervall. • HPV lågonokogen typ (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66 och/eller 68) vid två prover med minst 54 månaders intervall. Vid begränsad genotypning • >12 månaders persistens när analysen har visat HPV 16, HPV 18 och/eller HPV 45 >30 månaders persistens när analysen har visat annan HPV (non-16, 18/45, eller HPV non16/18).
HSIL	Höggradig intraepitelial skivepitellesion i PAD. Motsvarar CIN 2–3.
HSILcyt	Höggradig intraepitelial skivepitellesion i cytologi. Motsvarar CIN 2–3.

IARC	International Agency for Research on Cancer, WHO:s cancerinstitut.
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
Indexprov	Det cellprov som föranledde utredningen. Tidsangivelser för indexprov gäller tidpunkten från provtagning vid vårdgivartaget prov eller registrering på laboratoriet vid självprovtagning.
IPV	International Papillomavirus Conference.
Kallelse	Inbjudan till gynekologisk cellprovskontroll.
Kallelseorganisation	Enhet som ansvarar för kallelserna i en region. Kan också benämnas ”kallelsekansli” eller ”GCK-kansli”.
Kolposkopist	Gynekolog som uppfyller vårdprogrammets krav på kolposkopister.
Kompletterande screening	Prov taget inom 6 månader före förväntad kallelse. Prov som tas när kallelse tidigare skickats men tas i screeningsyfte i ett annat sammanhang. Prov taget på underscreenad kvinna.
Kontrollfil	IT-funktion som styr så att kvinnor som utgör definierade riskgrupper inom GCK får särskild bevakning av valda parametrar och kan få andra kallelseintervall eller annan uppföljning än vad som i övrigt gäller inom GCK. Kontrollfilerna är del av GCK med samma kallelserutiner, provtagning och svarsrutiner. Vårdprogrammet rekommenderar två typer av kontrollfiler: Kontrollfil HPV och Kontrollfil efter behandling och utläkning (se bilaga 7).
Livmoderhalscancer prevention	Samlat begrepp för prevention, främst HPV-vaccination och screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer.
Livmoderhals-screening	Begrepp att använda för screeningverksamheten i stället för screening för cervixcancer eller cervixcancerscreening.
KVAST	Kvalitets- och standardiseringskommitté inom Svensk förening för patologi.
Kvinnor som lever med hiv	Hivinfekterade kvinnor, hivpositiva kvinnor. Termen önskas av föreningen Hiv-Sverige.
Region	Sjukvårdshuvudmän. Motsvarar geografiskt de 21 regionerna (f.d. landsting) i Sverige.
LBC	Liquid based cytology, vätskebaserad cellprovtagning
LSIL	Låggradig intraepitelial skivepitellesion i PAD. Motsvarar CIN 1.

LSILcyt	Låggradig intraepitelial skivepitellesion i cytologi. Motsvarar CIN 1.
NACx	Nationella arbetsgruppen för prevention mot livmoderhalscancer, på uppdrag av RCC i samverkan.
Nationell kallelse	Inbjudan till GCK med specifikt innehåll och layout, tidigare framtagen av SKR och uppdaterad för vårdprogrammet
NKCx	Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention. Består av en processdel (”Cytburken”) och en analysdel.
Omkallelse	Ny kallelse till kvinna som uteblivit året innan.
Opportunistisk cellprovtagning	Prov taget i screeningsyfte tidigare än 6 månader innan kvinnan ska bli kallad för GCK, och som inte räknas som kompletterande screening. Rekommenderas inte.
Reflextest	En analys som görs p.g.a. utfallet av en annan analys (HPV eller cytologi) i ett vätskebaserat cellprov. Görs vanligen som del av triage.
Sjukvårdsregion	6 stycken i Sverige
SCJ	Squamo-columnar junction. Gränsen mellan skiv- och körtelepitel på livmodertappen. Svensk benämning saknas.
SFOG	Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi.
Självprov för HPV	Prov från vagina för HPV-analys som tas av individen själv.
SLE	Systemisk lupus erytematosus. En reumatologisk sjukdom.
Slyngexcision	LLETZ, LEEP, slyngkonisering.
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicine – kodsystem som används i vårdprogrammet för cytologi, histopatologi och mikrobiologi (HPV).
Spärrlista	Lista eller fil med personnummer för kvinnor som inte ska kallas till GCK.
Standardiserat svarsbrev	Svarsbrev för olika utfall av prover och utredningar inom GCK.
STI	Sexuellt överförbar (transmitted) infektion.
Swedescore	Ett poängsystem för klassifikation av kolposkopisk bedömning.
Test of cure	Tidigare använd benämning för behandlingskontroll
Triage	Sortering av patienter utifrån fastställda kriterier av t.ex. undersökningsfynd.

TZ	Transformationszonen på livmodertappen som undersöks vid kolposkopi.
Utökad genotypning	HPV-analysplattform som möjliggör att gruppera svarsresultat i högonkogen, medelhögonkogen och lågonkogen HPV, utifrån risk för cancer.
VaIN	Intraepitelial neoplasi (cellförändring) i vagina.
VIN	Intraepitelial neoplasi (cellförändring) i vulva.

KAPITEL 2

Mål med vårdprogrammet

Huvudmålet är att rekommendera insatser och handläggning vid screening och utredning samt vidare uppföljning efter åtgärder i en sammanhållen vårdkedja för att i första hand förebygga insjuknande i livmoderhalscancer.

Insatserna ska också leda till tidig upptäckt av invasiv cancer. De ska vara kostnadseffektiva, evidensbaserade, bygga på bästa möjliga vård för hela befolkningen liksom för individen, också med hänsyn till bieffekter. Insatserna ska vara lika för hela landet, erbjuda vård över regiongränser och vara sjukvårdsregionalt och nationellt samordnade när det är till fördel för kvinnorna.

Verksamheten som helhet, liksom varje element i vårdkedjan, ska i kvalitetsregistret kunna utvärderas för effekt, resursförbrukning och biverkningar som grund för arbete med förbättring och förändring.

Vårdprogrammet ska vara enkelt med tydligt fokus på handläggning. Rekommendationerna ska också vara väl avvägda mot krav på säkerhet och kostnadseffektivitet. Vårdprogrammet bygger på Socialstyrelsens rekommendationer för screening i Sverige från 2022.

Målet är också att ge huvudmännen vägledning i vilka förutsättningar som krävs för införandet av ett förändrat screeningsprogram. Dokumentet innehåller därmed också rekommendationer och konsekvenser för att konkret införa det screeningprogram som Socialstyrelsen föreslår, samt förslag som gäller utbildningsinsatser, informationsinsatser och IT-stöd. Sådana åtgärder anges i Socialstyrelsens rekommendationer som nödvändiga för att genomföra screeningprogrammet.

KAPITEL 3

Socialstyrelsens rekommendation om screening för livmoderhalscancer

Rekommendation

- Screening med HPV-analys.
- Del av befolkningen: Kvinnor 23–70 år.
- Rekommendation: Bör erbjudas.

Hela detta kapitel är skrivet av Socialstyrelsen och publicerat på Socialstyrelsens webbplats. Syftet med att ta fram rekommendationer om screening för livmoderhalscancer är att nå nationell samordning för screeningen och skapa förutsättningar för en jämlik vård. För vidare information, det vetenskapliga underlaget, inklusive en genomgång av underlaget om självprovtagning för HPV, och en etisk analys av screening för livmoderhalscancer finns också på Socialstyrelsens webbsida (https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/livmoderhalscancer/).

3.1 Motivering till rekommendationen

Hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för livmoderhalscancer med HPV-analys

- vart femte år till kvinnor i åldern 23–49 år
- vart sjunde år till kvinnor i åldern 50–70 år.

Socialstyrelsen bedömer att det rekommenderade screeningprogrammet ger hälsovinster som överväger de negativa effekterna. Screeningen bedöms minska sjuklighet och förtida död i livmoderhalscancer.

Alla deltagare i screeningen bör erbjudas provtagning med HPV-analys. Då upptäcker man risken för livmoderhalscancer tidigare än med analys för cytologi, som tidigare rekommenderades för de yngre i screeningen. De rekommenderade screeningintervallen förutsätter metoden HPV-analys, och kan införas först efter att en deltagare har tagit ett prov med sådan analys.

Regionerna bör erbjuda provtagning hos en vårdgivare, men självprovtagning kan erbjudas som alternativ. Självprovtagning bedöms ge ett likvärdigt resultat, men det saknas kunskap om hur självprovtagningen påverkar både deltagandet i screeningen och följsamheten till uppföljande provtagning.

3.2 Uppdatering av föreskrift och vårdprogram

Screening för livmoderhalscancer regleras idag av Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (HSLF-FS 2019:14) om villkor för avgiftsfri screening. Socialstyrelsens uppdaterade screeningrekommendationer publicerades våren 2022 och återspeglas i uppdaterade föreskrifter som trädde i kraft 1 juli 2022 (HSLF-FS 2022:36). Det innebär att rekommendationen som avser analysmetod, screeningintervall och åldersspann är författningsbundna.

Vårdprogrammet för livmoderhalscancerprevention är uppdaterat i linje med den nya screeningrekommendationen. Vårdprogrammet skickades på remiss våren 2022.

3.3 Socialstyrelsens bedömning

Bedömningen av screeningprogrammet utgår från Socialstyrelsens screeningmodell. Den finns publicerad i rapporten Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljning.

3.4 Uppföljning av screeningprogrammen

I Socialstyrelsens modell för nationella screeningprogram ingår att utvärdera om de nationella screeningprogrammen ger avsett resultat. Det är viktigt att upptäcka om effekten av screeningen försämras eller uteblir.

3.5 Utvärdering

Utvärderingarna fungerar som ett stöd för prioriteringar och beslut samt ger vägledning om vilka områden inom screeningprogrammet som behöver förbättras.

Det kan även innebära nya rekommendationer när screeningprogrammet ses över.

KAPITEL 7

Screening och formella krav

7.1 Bakgrund

Livmoderhalsscreening är en del av hälso- och sjukvården. Lagar, förordningar, föreskrifter och andra bestämmelser som reglerar hälso- och sjukvård gäller också inom screening. Screeningen är en bred process som innefattar erbjudande om screening till en definierad population, provtagning, utredning, behandling och uppföljning. Vid provtagning, laboratorieanalyser, utredning, behandling och uppföljning så har lagar och regler som främsta syfte att säkerställa ansvar, kvalitet och patientsäkerhet samt värna personlig integritet inom de olika delarna av processen. Kraven omfattar även etiska frågor.

För kallelser riktade till befolkningsgrupper som inte själva har sökt vård finns även krav på hantering av personuppgifter, patient- och vårddata, sekretess, jämlikhet, information, biobankning med mera. I vissa fall skiljer sig lagar och regler för offentlig respektive privat vård, till exempel LOU (lagen om offentlig upphandling).

Socialstyrelsen rekommenderar regionerna att bedriva livmoderhalsscreening och har inom ramen för statens författningssamling tidigare gett ut så kallade allmänna råd. Sådana omfattade förutom direktiv om åldrar och intervall även förslag till organisation för att hantera kvalitet, ansvar och medicinsk säkerhet. Det senaste allmänna rådet som gavs ut om livmoderhalsscreening var Gynekologisk cellprovskontroll – Förslag till screeningprogram (SoS-rapport 1998:15). I de allmänna råden från 1998 gavs anvisningar om vilka krav som ska ställas på kallelserutiner, provtagning, uppföljning med mera. Dock gavs inga formella krav vad gäller rutiner och ansvar. Under 2004 upphörde de allmänna råden att gälla och Socialstyrelsen har därefter gett ut rekommendationer 2015 och nu senast februari 2022 (kapitel 3 Socialstyrelsens rekommendation om screening för livmoderhalscancer). Dessa baseras framför allt på evidensbaserade råd vad gäller screeningmetod, åldrar och intervall, men ger ingen vägledning om organisation vilket är ett ansvar för sjukvårdshuvudmännen. Detta innebär att huvudmännen, i praktiken de olika

regionerna, har det övergripande ansvaret för att screeningprogrammen följer de formella krav som gäller all medicinsk verksamhet.

Livmoderhalsscreening är enligt lagen (2016:659) avgiftsfri och regleras av Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (HSLF-FS 2019:14) om villkor för avgiftsfri screening. I juni 2022 utkom Socialstyrelsens föreskrifter om ändring i föreskrifterna och allmänna råden (HSLF-FS 2022:36) med anpassning till den uppdaterade screeningrekommendationen (kap. 3.2), vilket innebär att de delar av rekommendationen som avser analysmetod, screeningintervall och åldersspann är författningsbundna. Föreskriften trädde i kraft 1 juli 2022 (HSLF-FS 2022:36), men en region som inte kan erbjuda screening enligt den nya föreskriften får i stället erbjuda screening i enlighet med den äldre lydelsen till och med den 1 juli 2023.

Personuppgiftslagen (1998:204) trädde i kraft år 1998 och syftar till att skydda den personliga integriteten. Den reglerar hur personuppgifter får behandlas. Begreppet ”behandlas” är brett och omfattar exempelvis insamling, registerförande, utlämnande av data, lagring, bearbetning, utplåning med mera. Den som behandlar personuppgifter ska göra en anmälan om detta till Integritetsskyddsmyndigheten. Om man utsett någon till personuppgiftsombud anmäler man i stället till ombudet. För att ta reda på vilka behandlingar som måste anmälas behöver man ta del av flera olika författningar. Regeringen och Integritetsskyddsmyndigheten har även meddelat föreskrifter om undantag från anmälningsskyldigheten. Behandling av personuppgifter inom hälso- och sjukvården omfattas även av bestämmelserna i patientdatalagen, en ramlagstiftning som anger vilka grundläggande principer som ska gälla för informationshanteringen för uppgifter om patienter inom all hälso- och sjukvård.

7.2 Behandling av personuppgifter inom hälso- och sjukvården

Inom hälso- och sjukvården finns ett flertal lagar, förordningar och föreskrifter som reglerar behandling av personuppgifter och åtkomst till patientuppgifter. Varje nämnd eller styrelse inom en region som behandlar personuppgifter är enligt patientdatalagen personuppgiftsansvarig för uppgifterna och kan välja ett personuppgiftsombud. Motsvarande gäller för privata vårdgivare där i stället den juridiska personen har ett personuppgiftsansvar. Personuppgiftsombudet ska se till att den personuppgiftsansvariga behandlar personuppgifter på ett lagligt och korrekt sätt och föra en förteckning över vilka behandlingar av personuppgifter som utförs.

Uppgifter i hälso- och sjukvården om en enskilds hälsotillstånd eller andra personliga förhållanden omfattas av sekretess enligt 25 kap. 1 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400), om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilda eller någon närstående lider men. När någon framställer en begäran om att utlämna en patientuppgift ska den som har ansvar för patientens vård vid en så kallad menprövning bedöma om uppgifterna kan lämnas ut.

Uppgifter hos privata vårdgivare omfattas i stället av bestämmelsen om tystnadsplikt i 6 kap. 12 § patientsäkerhetslagen. Enligt förarbetena till patientsäkerhetslagen ska detta innebära samma skydd som 25 kap. 1 § offentlighets- och sekretesslagen.

När personuppgifter används inom kvalitetsregister kan den enskilda individen begära att uppgifterna inte längre får behandlas. Redan inrapporterade data ska då utplånas så snart som möjligt. Regeringen har utfärdat förordning om att Socialstyrelsen får föra vissa hälsodataregister. Det nationella cancerregistret är ett exempel på ett hälsodataregister.

Vårddata är tillgängliga för forskning först när det finns godkännande av en etikprövningsnämnd. Matchningar mellan olika register görs efter ansökan och vanligtvis vid myndigheterna (till exempel Socialstyrelsen eller Statistiska centralbyrån) och data lämnas oftast ut anonymiserade.

7.3 Kallelse, ombokning och spärrande av kallelse

7.3.1 Kallelsen

I kallelsetexten ska framgå att data sparas och hur de kommer att användas. Det ska också finnas information om biobankning av prov och deltagande i sammanhållen journalföring samt om samtycke för dessa åtgärder.

För att kunna boka och kalla enskilda kvinnor till provtagning krävs befolkningsdata som regelbundet uppdateras. Kvinnor kan välja att deras data inte används i ett kvalitetsregister. En uppgift ska då inte gallras eller makuleras utan i stället markeras (flaggas) och inte överföras till ett kvalitetsregister.

Regionen bör ha rutin för att inte skicka kallelser till kvinnor som har ett cellprov taget inom en period som motsvarar ett kallelseintervall, oberoende av vilket skäl som funnits för att ta provet eller vad cellprovet visat. Det är

kallelseadministrationens ansvar att säkerställa att man har tillgång till morfologi- och virologidata för att enbart kalla de kvinnor som inte har prov registrerat.

7.3.2 Internetbaserade ombokningssystem

Vid användning av internetbaserade ombokningssystem via portaler där medicinska uppgifter och personuppgifter görs tillgängliga (till exempel via den nationella portalen 1177:s e-tjänster, före detta Mina vårdkontakter) krävs hög autentisering. Exempel på inloggning med hög autentisering är e-legitimation, till exempel mobilt bank-id. Webbplatser för ombokning där enbart tider anges kräver inte detta. System utan stark autentisering rekommenderas för att underlätta deltagande.

7.3.3 Spärrlista

Om en kvinna begär att slippa få kallelse ska hon inkluderas i en spärrlista vilken egentligen är en ”flaggning” av hennes personuppgifter med att hon inte ska omfattas av kallelseutskick. Om skälet är annat än total hysterektomi får detta skäl inte journalföras eller överprövas och gäller till kvinnan själv åter önskar bli kallad. Därför är det viktigt att säkerställa att hon är informerad om konsekvensen av att inte bli kallad och möjligheten att ta bort spärren. För att häva spärren är muntligt medgivande från kvinnan tillräckligt. Det finns inget formellt hinder mot att skicka förfrågan till kvinnan och fråga om hon åter vill få kallelser.

7.3.4 Kvinnor med skyddade personuppgifter

Befolkningsregistret inkluderar personnummer på personer med skyddad identitet men det finns ingen uppgift om adress. Kallelser kan skickas via Skatteverkets postförmedling till personer med skyddade personuppgifter. Om inte Skatteverkets postförmedling används måste vårdgivaren säkerställa att resultatet av undersökningen kan kommuniceras till den enskilda kvinnan.

7.4 Cellprovtagning

När en barnmorska tar prov på kvinnor som fått en kallelse till GCK är hen endast provtagare. Barnmorskan har då enbart ansvar för att kontrollera identitet, att själva provtagningen görs på ett optimalt sätt och att säkerställa att prov och remisshandling går till laboratoriet. Journalföring av denna provtagning sker genom ifyllande av remiss, vare sig denna är i pappersform eller elektronisk. Vid den provtagande enheten ska finnas en dokumentation av

att kvinnan har tagit ett prov, till exempel besökslista. Alla relevanta uppgifter finns då dokumenterade och ytterligare journalföring är inte nödvändig. Det ska finnas skriftliga rutiner inom regionen som reglerar ansvaret vid gynekologisk cellprovskontroll, både för att kvinnan får information om normalt svar eller provresultat som inte kräver mer utredning och för att kvinnor med avvikande prover som kräver utredning eller bevakning vid gynekologisk mottagning remitteras till sådan. Regionen kan formellt lägga detta ansvar på barnmorskan som tagit provet, men sådan hantering blir manuell, resurskrävande, medför tidsfördröjning och risker för patientsäkerhet och rekommenderas inte.

För att ta del av personuppgifter inom sammanhållen journalföring krävs patientens eller personens samtycke. Samtycke kan lämnas i förväg och vara generellt för en vårdprocess. Samtycke för sammanhållen journalföring för gynekologisk cellprovskontroll bör inhämtas av barnmorska vid provtagningen enligt rutinen som används för biobankning.

När en barnmorska eller läkare tar cellprov på en kvinna utanför GCK har provtagaren ansvar för information till kvinnan om provresultat och för uppföljning av avvikande resultat. Vanligen används då en särskild remiss, så kallad klinisk remiss. Sådan provtagning journalförs i journalsystemet.

7.4.1 Provtagning av utomlänskvinnor enligt patientlagen

Kvinnor har rätt till screeningundersökning var som helst i Sverige och att detta sker på ett patientsäkert sätt och med korrekt uppföljning. I avvaktan på att kallelser och uppföljning kan samordnas nationellt via tjänsteplattform (se avsnitt 21.7 Överföring av kallelsegrundande data mellan regioner) krävs att regionerna har säkra rutiner för att genomföra screeningundersökning, ge information om resultat och remittera vid avvikande provsvar.

7.5 Analyshantering – laboratoriets ansvar

Det är laboratoriets ansvar att säkerställa rutiner för registrering av mottagna prov och remisser, att ha utbildad personal som analyserar cellproven och att analyssvaren följer nationella riktlinjer. Ansvaret för provsvar till kvinnorna och vidare handläggning av avvikande prover ska vara tydligt definierat och dokumenterat.

7.6 Svarshantering och remittering till vidare utredning

Formellt har verksamhetschefen ansvar för att rutiner upprättats för svarshantering och att svar hanteras av personal med formell och reell kompetens (SOFS 2004:1). Den verksamhet som avses inom gynekologisk cellprovskontroll kan variera mellan regionerna. Generellt i sjukvården har den som ordinerat ett prov också ansvar för att meddela provsvar, vilket i GCK bör delegeras till laboratoriet eller annan utsedd enhet. Detta gäller även vid kompletterande screening och andra sammanhang när screeningremiss används. Om klinisk remiss skrivs av läkare eller barnmorska ligger ansvaret på den personen.

7.7 Tumöranmälan till cancerregistret

Enligt Socialstyrelsen ska ”Tumörer och tumörliknande tillstånd” anmälas till cancerregistret [73] Detta register bygger på inrapportering från laboratorier och kliniskt verksamma läkare till något av sex regionala register som drivs av regionala cancercentrum. För cervixdysplasi gäller följande:

HSILcyt anmäls av laboratoriet till Regionalt cancercentrum och registreras först som bevakning av “benign precancerös förändring”. Klinisk tumöranmälan sker inte för cytologiska förändringar. HSIL och cancerdiagnos kräver alltid dubbelanmälan, det vill säga anmälan från laboratoriet och den kliniskt ansvariga läkaren. Om anmälan bara inkommer från endera parten efterforskas den anmälan som saknas.

Datering av tumöranmälan ska motsvara första provtagnings- eller operationsdatum. En diagnos registreras bara en gång i cancerregistret. Vid recidiv HSIL eller livmoderhalscancer registreras inte samma diagnos två gånger. Om HSIL åtföljs av cervixcancer registreras båda diagnoserna om det förflutit mer än 365 dagar mellan provtagningarna.

En patient kan endast förekomma en gång per histopatologisk diagnos. En patient som först har en skivepitelcancer kan även registreras med adenocarcinom om detta uppträder i ett senare skede.

7.8 Uppföljning av tidigare behandlade kvinnor

Ansvar för kontroll av att dysplasi är fullständigt behandlad ligger hos den behandlande läkaren. När uppföljningen visar att kvinnan är fri från dysplasi finns det IT-stöd för att låta den ansvariga läkaren remittera dessa kvinnor till regelbunden cellprovtagning inom screeningverksamheten, men med ett annat intervall och även omfattande andra åldrar än inom GCK (Kontrollfil efter behandling HSIL/AIS eller utläkt PAD-verifierad HSIL (KEB-U, se kapitel 17 Uppföljning efter dysplasibehandling och bilaga 7 Beskrivning av kontrollfiler). Om en kvinna flyttar till en annan region måste sådan uppföljning kunna ske med god patientsäkerhet. Detta förutsätter att uppgift om hennes tidigare provtagning kan överföras över regioner via uppkoppling till nationell tjänsteplattform (avsnitt 21.7 Överföring av kallelsegrundande data mellan regioner).

7.9 Övriga formella krav

Diskrimineringslagen (2008:567 och SFS 2022:848) reglerar frågor som rör provtagning av funktionsnedsatta. För att möta lagens krav måste varje region säkerställa att det finns vårdgivare som har de hjälpmedel som krävs.

För att spara cellprov i biobanker krävs samtycke enligt lagen om biobanker i sjukvården (2002:297). En särskild rutin skapades i samband med införandet av biobankslagen för att detta skulle vara hanterligt under de särskilda omständigheter som föreligger vid gynekologisk cellprovskontroll. Kontakttiden är mycket kort och tonvikten av den information som barnmorskan ger muntligt måste ligga på de medicinska och psykologiska konsekvenserna av provtagningen. Kvinnan ska få skriftlig information om biobankning i kallelsen och tillfrågas av provtagaren om hon läst informationen och om hon ger sitt samtycke till att provet sparas i biobank. Endast om hon inte samtycker markeras detta på remissen och en så kallad nej-talong bifogas. Inskickande av remissen innebär annars dokumentation av samtycke.

LOU (lagen om offentlig upphandling) reglerar upphandling av tjänster (vårdgivare, konsulter med mera) och varor (laboratorietest, IT-system med mera) inom offentlig förvaltning.

7.10 Organisation och ansvar för processen

Enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30 och SFS 2022: 55) har regionerna det övergripande ansvaret för screeningprogrammet och för hur verksamheten organiseras. Screeningen är en komplex verksamhet som påverkar flera verksamhetsområden och kräver samverkan mellan flera verksamhetschefer. Regionernas screeningorganisation måste ha förutsättningar för samverkan mellan de olika verksamhetsområdena med tydlig struktur för beslutsvägar och möjlighet till förankring i regionledning, hälso-och sjukvårdsledning och vid behov i regionfullmäktige eller hälso-och sjukvårdsnämnd.

I varje region bör det finnas en organisationsbeskrivning med tydlig ansvarsfördelning och definierade uppdrag och mandat, som är förankrade i regionledningen. Exempelvis kan hälso- och sjukvården namnge en *processägare* som tillsammans med en *styrgrupp* ansvarar för övergripande ledning, översyn och utveckling, och som har mandat att fatta beslut rörande processen, och resursutnyttjande enligt nationellt vårdprogrammet så att målen med minskat cancerinsjuknande uppnås. Därtill behövs en *processledare,* företrädesvis en dysplasiansvarig gynekolog, med god kännedom om vårdkedjan vid screening, utredning och behandling, vars centrala roll är att driva förbättringsarbetet och verka för att vården bedrivs i enlighet med aktuellt nationellt vårdprogram. Processledaren har ansvar för att ha överblick över kvalitetsuppgifter i varje led och ge återkoppling till processägare eller regionledning och till vårdkedjan om utveckling och förbättringsbehov i relation till uppnådda resultat. I regionen bör en *processarbetsgrupp* eller *vårdkedjegrupp* finnas bestående av representanter från hela vårdkedjan som bistår med kunskap och samordning över verksamhetsgränser, som tillsammans med processledaren följer flöden, utvärderar verksamheten och initierar förbättringsarbete. Det bör även finnas en skriftlig beskrivning av kallelsekansliets eller GCK-kansliets uppdrag, sammansättning och ansvarsfördelning.

Ett exempel på regional organisations- och uppdragsbeskrivning finns på: https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/norr/styrdokument/organisation-uppdrag-cervixcancerprevention-region-vasterbotten-200923_formular.docx

Den regionala processledaren bör aktivt delta i den sjukvårdsregionala arbetsgruppen för livmoderhalscancerprevention, som leds av en sjukvårdsregional processledare utsedd av Regionalt cancercentrum (RCC), för samordning och kvalitetsuppföljning inom sjukvårdsregionen.

Vid implementering av det generiska kallelse- och uppföljningssystemet som Sveriges kommuner och regioner (SKR) rekommenderar regionerna att ansluta sig till ett generisk kallelsesystem bör ytterligare samordning av verksamheterna mellan regioner eller sjukvårdsregioner kunna ske, exempelvis genom ett gemensamt kansli (bilaga 12 Underlag för samordning och nivåstrukturering).

KAPITEL 12

Laboratorieanalyser och utökad HPV genotypning

Rekommendationer

- Primär screening från 23 års ålder bör påvisa HPV-DNA eller RNA.
- HPV-analysen bör påvisa alla 13 HPV-typer som av WHO/IARC klassats som etablerat carcinogena (carcinogen klass I) eller trolig carcinogen (carcinogen klass II).
- Känslighet och specificitet av testet bör vara i enlighet med internationell kravspecifikation [97].
- HPV-analysen bör utföras med så kallad utvidgad genotypning, vilket innebär att analysen bör kunna separera de olika HPV-typerna i minst de 5 olika typerna eller typ-grupperna HPV 16, HPV 18, HPV 45, HPV 31, 33, 52, 58 samt HPV 35, 39, 51, 56, 59, 68.
- Analysen bör endast utföras på ett SWEDAC-ackrediterat laboratorium, där HPV-analysen är en del av laboratoriets ackrediteringsomfång.
- Alla HPV-analyser, även självprover, bör rapporteras till nationellt kvalitetsregister för livmoderhalscancerprevention (NKCx), som utför en nationell uppföljning av effekt och kvalitet på HPV-testningen. I första hand rapporteras enligt nationell kravspecifikation (Bilaga 1). Även SNOMED-kodning är acceptabel.

I Socialstyrelsens nya riktlinjer för screening mot livmoderhalscancer rekommenderas primärscreening med HPV-analys följt av reflexanalys med cytologi vid HPV-positivitet för alla kvinnor i målgruppen [98]. Programmet går således helt över till primär HPV-baserad screening. Cancerrisken för olika HPV-typer skiljer sig åt markant. Utvecklingen av HPV-analysplattformar går snabbt, vilket betyder att kunskap om risk vid infektion med olika HPV-typer bör implementeras i rutinscreening med hjälp av utökad HPV-genotypning.

12.1 Krav på HPV-analys

Den primära HPV-screeningen måste sträva efter en hög analytisk sensitivitet, då programmet utformats med utnyttjande av analysens höga negativa prediktiva värde (negativ HPV-analys har ett långvarigt ”skydd” mot livmoderhalscancer) [1]. Det finns en rekommendation om att känsligheten ska ha visats vara lika god som för de HPV-analyser som använts vid de stora kliniska prövningarna av HPV-baserad screening (PCR samt ”Hybrid Capture”) [99]. De randomiserade prövningar som påvisat ökat skydd mot livmoderhalscancer har utförts med analys som påvisar HPV-DNA [1, 100]. Bedömningen är att det är ett för snävt krav att kräva exakt samma HPV-analys som använts i prövningarna, eftersom utvecklingen går snabbt. Det finns idag ett stort antal HPV-tester med liknande prestanda och som baseras på samma princip (liknande analytisk sensitivitet och specificitet för att påvisa HPV-DNA av onkogen typ). Denna bedömning är grunden för en internationell rekommendation om hur nya tester ska kunna anses vara ekvivalenta med de som utvärderats i stora kliniska studier, om de har liknande sensitivitet, specificitet och reproducerbarhet [97]. Rekommendationen anger dock att ekvivalens endast kunde antas om testerna var baserade på påvisning av samma biologiska molekyl (HPV DNA) [97]. Diskussion om hur ekvivalens ska kunna antas för tester som påvisar andra molekyler har förekommit och ett förslag är att sådana tester skulle kunna anses ekvivalenta om de uppfyller ekvivalenskriterierna [97] och är utvärderade i longitudinella studier (över ett screeningintervall) [101].

Flera longitudinella studier, även från Sverige, har på senare år dokumenterat en jämförbar longitudinell känslighet för ett mRNA-baserat test [102]. Utifrån ovanstående kriterier [97, 101] så skulle mRNA-analysen kunna anses vara ekvivalent med de HPV DNA-test som använts i de kliniska prövningarna.

Ett grundläggande krav är att alla HPV-analyser inom ramen för screeningprogrammet sker på ett ackrediterat laboratorium där HPV-analysen ingår i laboratoriets ackrediteringsomfång. Om HPV-analysen utförs på ett laboratorium som inte har kompetens i klinisk virologi krävs att denna kompetens säkerställs via konsultation. Det krävs hög laborativ kompetens för att säkerställa korrekt diagnostik. Allt provtagningsmaterial (inklusive det som skickas hem för självprovtagning) är en integrerad del av själva screening-analysen, varav följer att även provtagningsmaterialet måste vara CE-märkt och inkluderat i laboratoriets ackrediteringsomfång.

I ackrediteringen ingår krav på utnyttjande av och tillfredsställande resultat från en extern kvalitetspanel för HPV-analys. Ett flertal sådana finns att tillgå idag (till exempel Global HPV LabNet/Equalis; QCMD; UK-Neqas) [103-105] och fler förväntas i framtiden. Ytterligare ett absolut krav är att laboratoriet exporterar HPV-data till det nationella kvalitetsregistret för livmoderhalscancerprevention (NKCx) så att en kvalitetsuppföljning på nationell nivå kan utföras. I första hand ska denna export ske efter den nationella kravspecifikationen [76] och bilaga 1 Specifikation för överföring av HPV-analysresultat. Version 10 (2022-04-15), men inrapportering via SNOMED-kod tillsammans med cytologi är också acceptabelt. Sådan rapportering bör då kompletteras med uppgift om (typ av) HPV-test, Typningsmetod, och Provmaterial enligt bilaga 1 Specifikation för överföring av HPV-analysresultat. Version 10 (2022-04-15).

HPV-analysen bör innehålla en kvantifiering av lämplig cellulär markör, till exempel betaglobin, för att försäkra sig om tillräcklig cellmängd för säker bedömning.

12.2 Utökad genotypning för HPV

Cancerrisken för olika HPV-typer skiljer sig åt markant. Detta har studerats i en nationell studie av det svenska nationella kvalitetsregistret NKCx [106, 107], från Danmark [108], av det nationella centrallaboratoriet för HPV-screening i Belgien [109] samt i formella internationella meta-analyser utförda av WHO/IARC [110, 111]. Kunskapen om de olika HPV-typernas olika cancerrisk har funnits i decennier och är tydliga även i äldre internationella metaanalyser [39]. Uppdelningen av HPV-typer nedan bygger på dessa analyser samt ny evidens från svenskt material där HPV-typfördelningen i cancer i relation till ålder och screening har utvärderats [112].

Det är först på senare år som metoder avsedda för primär HPV-screening som inkluderar en utvidgad genotypning i 8 eller fler typer eller typ-grupper har lanserats. Klassificeringen nedan utgår ifrån de tidigare så kallade ”högrisk-HPV-typerna (hrHPV)”.

HPV-analysen bör utföras med så kallad utvidgad genotypning, vilket innebär att analysen bör kunna separera de olika HPV-typerna i minst de 5 olika typerna eller typ-grupperna HPV 16, 18, och 45, eller HPV grupp 31, 33, 52, och 58 (i detta vårdprogram benämnt typer med medelonkogen risk) samt HPV grupp 35, 39, 51, 56, 59 och 68 (i detta vårdprogram benämnt typer med lågonkogen risk). En HPV-typ som på tidigare klassades som onkogen, men

numera är klassad som icke-onkogen är HPV 66. Det är en fördel om denna typ inte påvisas. Information om HPV-typ (eller typ-grupp) bör svaras ut tillsammans med diagnosen HPV-positiv.

Utifrån risk för cancer inom screeningen kan högrisk-HPV indelas i tre grupper

Högonkogena typer
I en screeningpopulation finns bara 3 HPV-typer som har hög risk att orsaka cancer. De benämns här högonkogena typer:

- HPV 16 (cirka 58 % av cancerfallen).
- HPV 18 (cirka 17 % av cancerfallen).
- HPV 45 (cirka 6 % av cancerfallen).

Medelonkogena typer
En annan grupp HPV-typer som kan orsaka cancer, men som är en sällsynt orsak till de cancrar som uppkommer inom screeningprogrammet är de av medelonkogen HPV-typ (i 1–2 % av cancerfallen per HPV-typ). De förekommer oftare vid cancer ovanför screeningåldrarna eller vid cancer hos aldrig screenade personer. De benämns här medelonkogena typer:

- HPV 31, 33, 52, 58.
- HPV 58 har låg risk, men vårdprogrammet har valt att klassa denna HPV-typ som medelonkogen för att ha kongruens med det i Sverige använda HPV-vaccinet mot HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, och 58.

Lågonkogena typer
Slutligen finns 7 typer som nästan aldrig orsakar cancer (i 0,5 % av cancerfallen eller lägre per HPV-typ), men som hitintills screenats för. De benämns här lågonkogena typer:

- HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68.

Utvecklingen av analyssystem för HPV sker snabbt. I mer än ett decennium har marknaden dominerats av system som inkluderar så kallad partiell HPV-typning, innebärande att de 2 HPV-typer som har högst risk (HPV 16 och 18) kan skiljas ut, men inte övriga HPV-typer. Sedan länge har också funnits system som utöver partiell typning av HPV 16 och HPV 18 erbjuder ytterligare (utökad) genotypning samt gruppering av övriga HPV-typer utifrån risk för utveckling av livmoderhalscancer [113-115].

I dagsläget finns 2 godkända kommersiella system för utökad genotypning, som har nästan samma format. De lågonkogena HPV-typerna är uppdelade i 2 olika kanaler i det ena av de 2 kommersiella systemen.

HPV-diagnostiken är i ett dynamiskt skede varför kvalitetskrav på analyssystem bör uppdateras regelbundet. Detta görs lämpligen som en del av det uppdrag för utarbetande av nationella vårdprogram som givits till nationella arbetsgruppen för livmoderhalscancerprevention (NACx) inom Regionala cancercentrum i samverkan.

Tabell 1. Nomenklatur och kodning vid utökad HPV genotypning.

HPV-typ	SNOMED-kodning av HPV-resultat
HPV-negativ	F02B33
Högonkogena typer	
HPV 16	E33416
HPV 18	E33418
HPV 45	E33445
Medelonkogena typer (31, 33, 52, 58 grupp)	E3340AA
HPV 31	E33431
HPV 52	E33452
HPV 33/58 (grupp)	E3340A
Lågonkogena HPV-typer (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68 grupp)	E3340BC
HPV51	E33451
HPV 35, 39, 68 (grupp)	E3340B
HPV 56, 59, 66 (grupp)	E3340C
Otillräckligt prov (negativ beta-globin eller motsvarade test för lämplighet för HPV-analys)	M09024

Tabell 2. Nomenklatur och kodning vid begränsad HPV genotypning.

HPV-typ	SNOMED-kodning av HPV-resultat
HPV-negativ	F02B33
HPV 16	E33416
HPV 18	E33418
HPV 18/45	E334980
HPV av annan typ än HPV 16 och/eller HPV 18 (alt HPV 18/45)	E334990*
Otillräckligt prov (negativ beta-globin eller motsvarade test för lämplighet för HPV-analys)	M09024

*Kännedom om analysplattform är nödvändig för tolkning av denna kod.

All handläggning av positiva fynd följer det nationella vårdprogrammet. Ambitionen bör vara att det äldre formatet (HPV 16, HPV 18, HPV Övrig) bör uppdateras till en användning av utökad genotypning vid screening för att uppnå ett så specifikt screeningprogram som dagens teknik möjliggör.

12.3 Cytologisk diagnostik

Rekommendationer

- Vätskebaserad cytologi bör användas för alla cervixcytologiska prover.
- Den nationella nomenklaturen och kodningen bör användas vid all diagnostik av cervixcytologi.
- Anmälan till tumörregister görs vid HSILcyt, misstanke om adenocarcinoma in situ eller adenocarcinom, misstanke om skivepitelcancer och maligna celler av oklar celltyp eller annan celltyp.
- Alla prov positiva för HPV 16, 18 och/eller 45 som besvaras som normala bör granskas av två diagnostiker.

12.3.1 Klinisk bakgrundsinformation

Nationell screeningremiss respektive nationell klinisk remiss (se bilaga 2 Nationella standardremisser för gynekologisk cellprovskontroll samt klinisk remiss för HPV och cervixcytologi (2022-04-15)) bör användas och remissuppgifterna bör registreras i laboratoriedatasystemet. Elektronisk remiss med möjligheter till kompletterande fri text bör användas. Inskickad remiss innebär att provgivaren medger att provet kan sparas enligt biobankslagen om inget annat anges på remissen. Inskickad remiss utan kryss i nej-rutan för

KAPITEL 13

Triage i GCK samt annan handläggning av avvikande prover vid laboratoriet

Rekommendationer

- Utökad genotypning för HPV vid screening bör användas.
- Vid HPV-analys positiv för högonkogen typ (16, 18, 45) i åldern 23–70 år och/eller medelonkogen typ (31, 33, 52, 58) i åldern 23–70 år och/eller positiv för lågonkogen typ (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68) i åldern 33–70 år görs triage med cytologi som reflextest.
- Positivt triagefynd föranleder utredning med kolposkopi.
- Resultatet av HPV-analys och cytologi från samma prov bör svaras ut samtidigt från laboratoriet.
- Kvinnor med högonkogen HPV-typ och normal cytologi bör lämna nytt vårdgivartaget prov med analys för HPV efter 18 månader.
- Kvinnor ≥28 år med medelonkogen HPV-typ och normal cytologi bör lämna nytt vårdgivartaget prov med analys för HPV efter 3 år.
- Kvinnor ≥33 år med lågonkogen HPV-typ och normal cytologi bör lämna nytt vårdgivartaget prov med analys för HPV efter 5 år.
- Vid typ- eller gruppspecifik persistens av HPV efter respektive 18 månader, 3 år eller 5 år ska kolposkopi utföras.
- Standardiserade svarsbrev bör användas.

13.1 Bakgrund

Den primära screeningmetoden fångar upp fler avvikande provsvar än vad som behöver utredas. Triage syftar till att avgränsa en högriskgrupp, som ska utredas med kolposkopi och biopsi efter det avvikande indexprovet, från en lågriskgrupp, som har minimal risk för cancer och som inte behöver utredas.

Utökad genotypning för HPV enligt kapitel 12 Laboratorieanalyser och utökad HPV genotypning rekommenderas för att öka säkerheten i programmet, minska risken för överbehandling framför allt i yngre åldrar och minska behovet av kolposkopier. Epidemiologiska data över HPV-genotyper vid screening och vid invasiv livmoderhalscancer i olika åldrar (kapitel 5 Humant papillomvirus (HPV) och kapitel 12 Laboratorieanalyser och utökad HPV genotypning), ligger till grund för riskbedömning och rekommendation om handläggning vid positivt screeningprov utifrån genotyp och ålder. Det innebär att HPV 45 handläggs som HPV 16 och 18 (högonkogena typer). HPV 31, 33, 52, 58 (medelonkogena typer) i kombination med normal cytologi i åldern 23–27 år bedöms som normalfynd. HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68 (lågonkogena typer) i åldern 23–32 år bedöms som normalfynd och föranleder inte triage med reflexcytologi.

Kvinnor med HPV-positivt prov bör överföras till en särskild kontrollfil, K-fil HPV, beroende på ålder och genotyp, för att säkerställa rätt uppföljning. Tre kontrollfiler för HPV rekommenderas: K-fil HPV högonkogena, K-fil HPV medelonkogena och Kfil HPV lågonkogena. I K-fil HPV högonkogen inkluderas kvinnor från 23 års ålder. I K-fil HPV medelhögonkogen inkluderas endast kvinnor ≥ 28 års ålder och i K-fil HPV lågonkogen inkluderas endast kvinnor ≥ 33 år.

Vid handläggning av HPV -persistens avses positivitet i två prover med 18 månader, 3 år eller 5 års intervall där båda proverna visar HPV-positivitet inom respektive hög-, medel- eller lågonkogen grupp.

Även om HPV-typspecifik persistens är associerad med högst risker, är risken hög även vid två HPV-positiva prover som inte är av samma HPV-typ. Därför föreslås en sammanslagning av HPV 16, 18 och 45 i samma kontrollfil högonkogen för att förenkla logistiken. Det innebär att persistens definieras på gruppnivå även för HPV 16, 18 och 45 [125]. Regioner som redan har separata kontrollfiler för 16 och 18 kan välja att behålla dessa och lyfta in 45 med 18 till en kontrollfil 18/45.

Regioner som ännu inte har tillgång till utökad genotypning kan i första hand överväga att samarbeta med en annan region vars laboratorium har utökad genotypning. I andra hand handläggning enligt bilaga 8 Triage i GCK och kontrollfiler HPV vid begränsad genotypning under en kort övergångstid, se 13.2.2.

13.2 Handläggning vid triage

13.2.1 Kvinnor 23 till och med 70 år – HPV-analys med utökad genotypning (se flödesschema 1)

Vid självprovtagning med positiv HPV-analys (kapitel 19)	
Om lågonkogen HPV-typ och < 33 år	Åter till GCK enligt normal rutin (5 år).
Om högonkogen HPV-typ och/eller medelonkogen HPV-typ och ≥ 23 år, och/eller lågonkogen HPV-typ och ≥ 33 år.	Läggs i K-fil HPV högonkogen, K-fil HPV medelonkogen och ≥28 år, och/eller K-fil lågonkogen och ≥33 år. Bokad tid hos barnmorska för ett uppföljande cellprov inom 4 veckor efter HPV-självprov registrerats på labb. Primär HPV-analys utförs på laboratoriet.
Om HPV-positiv på uppföljande cellprov hos barnmorska.	Triage med reflexanalys för cytologi.
Om HPV-negativ på uppföljande cellprov hos barnmorska.	Åter till GCK enligt normal rutin 5 eller 7 år.

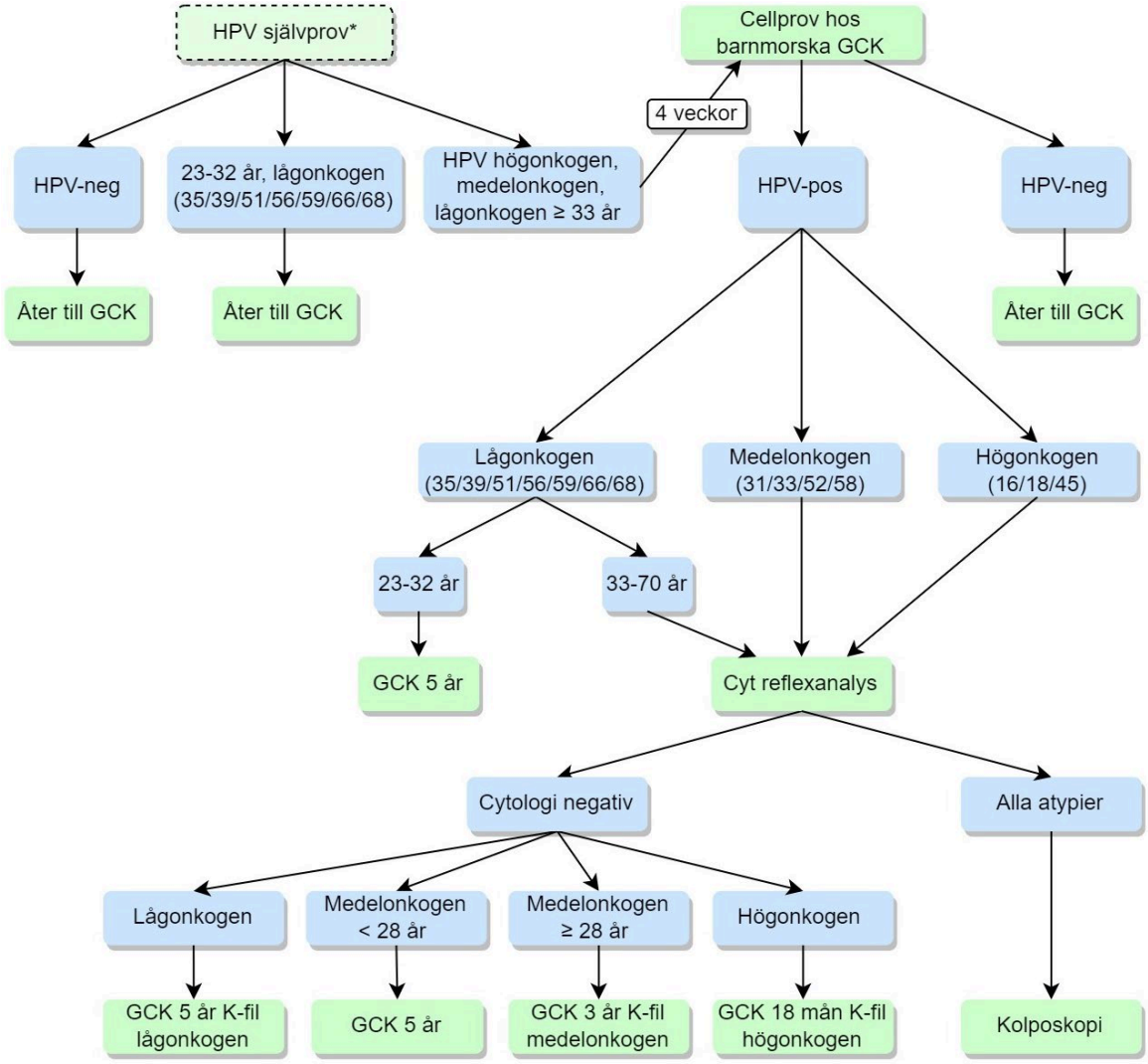
Vid vårdgivartaget prov med positiv HPV-analys	
Om lågonkogen HPV-typ och <33 år	Åter till GCK enligt normal rutin (5 år).
Om högonkogen HPV-typ, medelonkogen HPV-typ och/eller lågonkogen HPV-typ ≥ 33 år.	Triage med reflexanalys för cytologi. Tillhör K-fil HPV högonkogen, K-fil HPV medelonkogen om ≥28 år, och/eller K-fil lågonkogen om ≥ 33 år.

Vid negativ triage (HPV-positiv/cyt-negativ)	
Om högonkogen HPV-typ	Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 18 månader efter indexprovet i K-fil HPV högonkogen.
Om medelonkogen HPV-typ och ≥28 år.	Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 3 år efter indexprovet i K-fil HPV medelonkogen.
Om medelonkogen HPV-typ och < 28 år.	Åter till GCK enligt normal rutin (5 år).
Om lågonkogen HPV-typ och ≥ 33 år	Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 5 år efter indexprovet i K-fil HPV lågonkogen.
Om HPV-negativ vid prov efter 18 månader, 3 år respektive 5 år	Åter till GCK enligt normal rutin (5 eller 7 år). För kvinnor med positivitet i flera grupper, fortsatt uppföljning enligt respektive K-fil HPV.
Om persisterande HPV-positiv inom samma HPV-grupp efter 18 månader, 3 år respektive 5 år	Kolposkopi inom 3 månader. [2]

Vid positiv triage (HPV-positiv/cyt-positiv)	
ASCUS/LSILcyt i reflexcytologi.	Kolposkopi inom 3–4 månader efter indexprovet (vid självprov gäller datum för registrering på labb). Läggs in i respektive K-fil HPVutifrån analysresultat och ålder.
HSILcyt.	Kolposkopi inom 3 månader. Läggs i respektive K-fil HPV utifrån analysresultat och ålder.
Misstanke om skivepitelcancer, misstanke om adenocarcinoma in situ (AIS) eller adenocarcinom och/eller maligna celler av oklar/annan celltyp.	Snar handläggning.

Flödesschema 1: Kvinnor 23 till och med 70 år vid utökad genotypning.

Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Diskrepans mellan px och kolposkopi ska värderas särskilt. Schemat förutsätter adekvat kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se text i kapitel 13.2 Handläggning vid triage.



*När kvinnan har valt självprovtagning.

13.2.2 Kvinnor 23 till och med 70 år – HPV-analys med begränsad genotypning

Begränsad genotypning är avsedd att användas under en kort övergångstid. För regioner som har begränsad genotypning kan man i första hand samarbeta med en annan regions laboratorium som har utökad genotypning. I andra hand enligt förslag som finns beskrivet i bilaga 8 Triage i GCK och kontrollfiler HPV vid begränsad genotypning.

13.3 Handläggning av övriga avvikelser

13.3.1 Ej bedömbart HPV

Ej bedömbart HPV utan höggradig avvikelse i ev. cytologi Gäller även om endast en av kategorierna HPV 16, HPV 18, HPV 45, HPV medelonkogen, HPV lågonkogen eller HPV non 16/18 är ej bedömbar	Kallelse till nytt vårdgivartaget prov inom GCK. Om HPV 16, 18 och/eller 45 positivt bör kvinnan överföras till K-fil HPV högonkogena även om provet inte är bedömbart för andra typer.
Ej bedömbart prov HPV med höggradig cytologisk avvikelse (ASC-H, HSIL, misstanke om skivepitelcancer, körtelcellsatypi, AIS, atypi i cell av oklar typ eller annan celltyp eller maligna celler av oklar celltyp eller annan celltyp).	Kolposkopi.

13.3.2 Ej bedömbar cytologi vid positiv HPV

Detta gäller när cytologin är triageanalys vid positiv HPV inom rutinscreening i Kontrollfil efter behandling/utläkning (KEB-U) och i Kontrollfil HPV (K-fil HPV):

HPV-pos. och ej bedömbart prov cyt: Första gången.	Kallelse till nytt GCK-prov med i första hand ny analys för HPV. Om neg. HPV återgång till GCK med nästa prov om 5 eller 7 år, eller om KEB-U 3 år.
HPV-pos. och ej bedömbart prov cyt: Andra gången i rad .	Kolposkopi inom 3 månader.
HPV-persistens K-fil HPV (efter 18 mån, 3 år eller 5 år), ej bedömbart prov cyt.	Kolposkopi inom 3 månader.

13.3.3 Kontrollfiler HPV (K-fil HPV)

I kontrollfiler HPV inkluderas alla kvinnor 23–70 år som testar positivt för högonkogen HPV, kvinnor 28 år och äldre som testar positivt för medelonkogen HPV och kvinnor 33 år och äldre som testar positivt för lågonkogen HPV. Inklusion sker vid såväl indicerad provtagning som vid screening och oavsett eventuell samtidig cytologisk diagnos. Vid positivt HPV-självprov är datum för inklusion i K-fil HPV det datum då provet registreras på laboratoriet. Om genotypning av HPV-självprover inte ännu har införts, bör typning och inklusion i aktuell(a) K-fil HPV ske vid positivt HPV i uppföljande cellprov hos barnmorska. Kvinnan utgår ur respektive K-fil HPV när hon har en negativ HPV-analys för genotyperna i den aktuella HPV-gruppen. Om hon då testar positivt för annan HPV-grupp (högonkogen, medelonkogen eller lågonkogen) nyinkluderas hon i denna kontrollfil.

Se bilaga 7 Beskrivning av kontrollfiler för utförligare beskrivning av kontrollfiler.

Om HPV-negativ vid nytt prov.	Åter till GCK (5 eller 7 år). Utgår ur den aktuella kontrollfilen HPV.
Om persisterande HPV-positiv vid något prov taget > 12 månader efter inklusion i K-fil HPV högonkogena (HPV 16, 18, 45).	Kolposkopi inom 3 månader.
Om persisterande HPV-positiv vid något prov taget > 2,5 år efter inklusion i K-fil HPV medelonkogena (HPV 31, 33, 52, 58).	Kolposkopi inom 3 månader.
Om persisterande HPV-positiv vid något prov taget > 4,5 år efter inklusion i -fil HPV lågonkogena (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68).	Kolposkopi inom 3 månader.

13.3.4 Kontrollfil efter behandling HSIL/AIS eller utläkt PAD-verifierad HSIL (KEB-U)

Vårdgivartaget cellprov med HPV-analys och reflexcytologi vid positivt HPV.

Se kapitel 17 Uppföljning efter dysplasibehandling och bilaga 7 Beskrivning av kontrollfiler för utförligare beskrivning.

Om HPV-negativ.	Nytt prov efter 3 år.
HPV-positiv och cyt-positiv.	Kolposkopi inom 3 månader.
HPV-positiv och cyt-negativ.	Remiss till gynmottagning för nytt cellprov inom 6 månader hos barnmorska.
Om persisterande HPV-positiv efter 6 månader oavsett cytologiresultat.	Kolposkopi inom 3 månader.

KAPITEL 14

Rutiner och information vid provsvar

Rekommendationer

- Regionen bör stå som avsändare för kallelser samt för provsvar som skickas ut centralt, från laboratoriet eller kallelsekansliet.
- Vårdgivaren bör använda de nationellt framtagna, standardiserade svarsbreven.
- Kvinnor som får besked om avvikande provsvar bör alltid erbjudas möjlighet till telefonkontakt.
- Kvinnor bör erbjudas en förbokad tid och plats för utredning, behandling och uppföljning i stället för att uppmanas att själva boka tid. (GRADE ++++[9])
- Alla regioner bör ha dokumenterade rutiner där det framgår vem som ansvarar för att svara ut provsvar, vem som ansvarar för att kvinnan får besked, och vem ansvarar för att kvinnor med avvikande provsvar remitteras till utsedd kvinnoklinik eller gynmottagning. Dessa rutiner bör vara väl förankrade bland medarbetarna inom hela vårdkedjan.
- Ansvaret för remittering av kvinnor med avvikande prover i screeningen bör ligga på en central enhet inom laboratoriets geografiska områdesansvar.

14.1 Standardiserade svarsbrev och rutiner

Förslag på utformning av provsvar inom GCK vid olika utfall på cellprov (standardiserade svarsbrev för screeningorganisationen och svarsmallar för gynmottagningar) finns att hämta på RCC:s webbplats.
http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/

[9] Konsistenta observationsstudier med stark effekt

Beroende på regionens rutin kan svaren vid avvikande provsvar genereras direkt av kallelsesystemet alternativt administreras från en central enhet eller från en utsedd utredande eller behandlande enhet (gynmottagning).

Kallelser och centralt utskickade svarsbrev bör ha regionen som avsändare, även om laboratorie- och kallelseverksamhet utförs av en privat vårdgivare.

Ansvar för remittering av kvinnor med avvikande prover i screeningen ligger vanligen på laboratoriet som har ställt den diagnos som ligger till grund för fortsatt handläggning, men andra organisationsformer förekommer.

För svar på prover som skickats med klinisk remiss ansvarar den vårdgivare som står som avsändare av remissen.

14.2 Svarsalternativ inom GCK

Negativt prov HPV F02B33.	Besked + information om värdet av att delta även vid nästa kallelse till provtagning inom GCK.
Negativt prov HPV F02B33, vid självprovtagning efter långtidsuteblivelse.	Besked + information om värdet av att delta även vid nästa kallelse till provtagning inom GCK.
Ej bedömbart prov HPV, M09024, utan höggradig avvikelse i ev. cytologi. Gäller även om endast en av kategorierna HPV hög-, medel-, lågonkogen eller HPV övrig är obedömbar.	Besked + kallelse till nytt GCK-prov. Om HPV 16-, 18- och/eller 45-positivt bör kvinnan överföras till K-fil HPV högonkogena även om provet inte är bedömbart för andra typer.

Utökad genotypning

Självprovtagning HPV-positiv vid utökad genotypning	
HPV 16-positiv E33416. HPV 18-positiv E33418. HPV 45-positiv E33445.	Besked + kallelse till barnmorska inom 1 månad för nytt GCK-prov. Överföring till K-fil HPV.
HPV medelonkogen-positiv E3340AA.	Besked + kallelse till barnmorska inom 1 månad för nytt GCK-prov. Överföring till K-fil HPV om ≥28 år.
HPV lågonkogen-positiv ≥33 år E33490BC	Besked + kallelse till barnmorska inom 1 månad för nytt GCK-prov. Överföring till K-fil HPV om ≥33 år.

HPV lågonkogen-positiv < 33 år E33490BC.	Besked + information om värdet av att delta även vid nästa provtagningstillfälle om 5 år.
Vid självprovtagning för långtidsuteblivare. HPV-positiv oavsett HPV-typ E33416, E33418, E33445, E3340AA, E33490BC.	Besked + kallelse till utredning vid gynmottagning. Överföring till K-fil HPV.
Vårdgivartaget prov HPV-positiv vid utökad genotypning	
HPV 16-positiv E33416/ normal cytologi M00110. HPV 18-positiv E33418/ normal cytologi M00110. HPV 45-positiv E33445/ normal cytologi M00110.	Besked + överföring till K-fil HPV högonkogena → kallelse till nytt prov efter 18 månader inom GCK.
HPV medelonkogen-positiv ≥ 28 år E3340AA/normal cytologi M00110.	Besked + överföring till K-fil HPV medelonkogena → kallelse till nytt prov efter 3 år inom GCK.
HPV medelonkogen-positiv <28 år E3340AA/ normal cytologi M00110.	Besked om normalt fynd avseende cytologin + information om värdet av att delta även vid nästa provtagningstillfälle om 5 år inom GCK.
HPV lågonkogen-positiv ≥ 33 år E33490BC/normal cytologi M00110.	Besked + överföring till Kfil HPV lågt onkogena → kallelse till nytt prov efter 5 år inom GCK.
HPV lågonkogen-positiv <33 år E33490BC.	Besked + information om värdet av att delta även vid nästa provtagningstillfälle om 5 år inom GCK.
K-fil HPV, persistens, utökad genotypning	
K-fil HPV högonkogen> 12 månader. HPV 16-positiv E33416, eller HPV 18-positiv E33418, eller HPV 45-positiv E33445.	Besked + kallelse till utredning vid gynmottagning.
K-fil HPV medelonkogen positiv> 2,5 år E3340AA.	Besked + kallelse till utredning vid gynmottagning.
K-fil HPV lågonkogen positiv> 4,5 år E33490BC.	Besked + kallelse till utredning vid gynmottagning.

Begränsad genotypning

Självprovtagning HPV-positiv begränsad genotypning	
HPV 16-positiv E33416. HPV 18-positiv E33418. Eller, HPV 18/45-positiv E334980.	Besked + kallelse till cellprov hos barnmorska inom GCK. Överföring till K-fil HPV 16/18 eller K-fil 16,18/45
HPV non 16,18/45 positiv E334990	Besked + kallelse till cellprov hos barnmorska inom GCK. Överföring till K-fil HPV non16, 18/45.
Vid självprovtagning för långtidsuteblivare HPV-positiv oavsett HPV-typ E33416, E33418, E334990, E334980 vid.	Besked + kallelse till utredning vid gynmottagning. Överföring till K-fil HPV.
Vårdgivartaget prov begränsad genotypning, HPV 16/18 och HPV non 16/18	
HPV 16-positiv E33416, normal cytologi M00110 eller HPV 18-positiv E33418, normal cytologi M00110.	Besked + överföring till K-fil HPV 16/18 → kallelse till nytt prov efter 18 månader inom GCK.
HPV non16/18-positiv E334990, normal cytologi M00110.	Besked + överföring till K-fil HPV non16/18 → kallelse till nytt prov efter 3 år inom GCK.
Vårdgivartaget prov begränsad genotypning, HPV 16, 18/45 och HPV non16,18/45	
HPV 16-positiv E33416 normal cytologi M00110, eller HPV 18/45-positiv E334980, normal cytologi M00110.	Besked + överföring till K-fil HPV 16, 18/45 → kallelse till nytt prov efter 18 månader inom GCK.
HPV non 16,18/45 < 28 år E334990 och normal cytologi M00110.	Besked om normalt fynd avseende cytologin + information om värdet av att delta även vid nästa provtagningstillfälle om 5 år inom GCK.
HPV non 16,18/45 ≥ 28 år E334990 normal cytologi M00110.	Besked + överföring till K-fil HPV non 16, 18/45 → kallelse till nytt prov efter 3 år inom GCK.
K-fil HPV, persistens, begränsad genotypning	
HPV 16, 18/45 persistens> 12 mån, E33416, E33418, eller E334980.	Brevbesked + kallelse till utredning vid gynmottagning.
HPV all övrig persistens> 2,5 år E334990.	Brevbesked + kallelse till utredning vid gynmottagning.

Cytologisk avvikelse oavsett utökad/begränsad genotypning	
HPV-positiv oavsett HPV-typ E33416, E33418, E33445, E3340AA, E33490BC, E334980 + alla cytologiska avvikelser. ASCUS eller LSILcyt M80770. Misstänkt höggradig skivepitellesion/ASC-H M69719. Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSILcyt M80772. Misstanke om skivepitelcancer M80701. Körtelcellsatypi M69720. Adenocarcinoma in situ eller misstanke om adenocarcinom M81401. Atypi i cell av oklar typ eller annan celltyp M69700. Maligna celler av oklar celltyp eller /annan celltyp M80009.	Besked + kallelse för utredning vid gynmottagning.

14.3 Svar utifrån utredning, behandling och uppföljning på gynmottagning

Alla svar hanteras av de gynmottagningar eller kliniker som handlägger kvinnor med avvikelser. Om det finns standardiserade svarsbrev som täcker den kliniska situationen, bör de användas. Brev finns på webbsidan Kallelser och svarsbrev för screeningorganisationen, se avsnitt 14.1 Standardiserade svarsbrev och rutiner.

14.4 Svar i kontrollfil efter behandling HSIL/AIS eller utläkt PAD-verifierad HSIL (KEB-U)

Negativt prov HPV F02B33.	Besked + information om vikten av att delta även vid nästa provtagningstillfälle om 3 år.
Prov med positivt HPV oavsett cytologiskt utfall.	Kallas till gynmottagning för fortsatt provtagning eller kolposkopi, enligt vårdprogrammet (se kap. 17 Uppföljning efter dysplasibehandling och bilaga 7 Beskrivning av kontrollfiler).

14.5 Innehåll i lokalt formulerade provsvar

Vårdgivare bör använda sig av formuleringarna i standardiserade svarsbrev. Om vårdgivaren utformar lokala provsvar bör svaret innehålla följande information:

- Vad som är avvikande.
- Varför det avvikande ska utredas och eventuellt behandlas.
- Hur kvinnan ska utredas och eventuellt behandlas.
- Plats där utredning och eventuell behandling kommer att ske.
- Tidpunkt för utredning och eventuell behandling.
- Hur kvinnan vid behov kan boka om tiden.
- Var kvinnan kan få mer information och vart hon kan vända sig vid frågor; det bör i första hand vara den mottagning som ska göra utredning och behandling. Möjlighet till telefonkontakt bör alltid erbjudas.
- Hänvisa också till 1177.se Cellförändringar i livmoderhalsen.

Vårdgivaren bör också

- vara förtrogen med den lokala kommunikationsplanen eller med det nationella underlaget för kommunikationsplan (bilaga 9 Nationellt underlag till kommunikationsplan för screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer)
- använda ”enkel svenska” och hänvisa till information på främmande språk där sådan finns.

14.6 Kvalitetsindikator

Svarstid inom organiserad gynekologisk cellprovskontroll:

Mål: Mer än 90 % av GCK-proverna är besvarade från laboratoriet inom 28 kalenderdagar.

KAPITEL 15

Kolposkopi och utredning av avvikande cellprov

15.1 Kolposkopins nyckelroll

Vid kolposkopiundersökningen behöver kolposkopisten ta ställning till den fortsatta handläggningen i samråd med patienten. Vårdprogram och flödesscheman finns till stöd, men det är en komplex och stor mängd information som ska samlas in och leda till beslut. Alla parametrar kan inte ingå i ett vårdprogram. Många aspekter behöver vägas in som till exempel patientens önskemål, ålder, fertilitetsaspekter, screening- och dysplasianamnes samt HPV- typ och även interkurrenta sjukdomar. Klinisk bedömning blir speciellt viktig när det vetenskapliga underlaget är begränsat. Användningen av HPV-analys med hög sensitivitet men begränsning i specificitet ger kolposkopisten en avgörande roll i att urskilja kliniskt signifikanta förändringar på cervix[126].

Kolposkopi som diagnostisk metod har visat varierande prestanda i olika studier. De mest positiva undersökningarna har lidit av bias och i de som redovisat sämst resultat har man kunnat ifrågasätta utbildning och erfarenhet hos kolposkopisterna. Helt klart kan alla lesioner inte upptäckas kolposkopiskt, ens av erfarna kolposkopister. Svenska studier har visat 83–88 % sensitivitet för att avvikande kolposkopi ska motsvara HSIL/CIN 2+[127, 128] och sensitiviteten är högre för HSIL/CIN 3. En svensk studie har visat att den kolposkopiska precisionen i Sverige är låg, varför biopsier alltid bör tas vid kolposkopi [129].

Kolposkopi görs för att identifiera dysplastiska förändringar. Beskrivning av storlek, läge och utbredning görs med hjälp av Swedescore för vägledning var biopsier bör tas. Sensitiviteten för detektion av HSIL/CIN 2+ ökar om fler biopsier tas från tydligt acetovita områden [130, 131]. Excisionsbehandling under kolposkopisk kontroll ger signifikant mindre excisioner utan att

radikaliteten påverkas [132, 133]. Frånvaro av kolposkopisk kontroll vid excision ökar risken för recidiv av dysplasi [134].

Sedan många år har försök gjorts att utveckla analysstöd vid kolposkopi grundat på optiska eller fysikaliska egenskaper hos lesioner. Flera produkter finns på den internationella marknaden: DYSIS, ZedScan, Luviva, Truscreen och Niris. Under senare år har användningen av artificiell intelligens (AI) i samband med kolposkopi undersökts i enstaka studier [107, 135, 136]. Ingen av dessa teknologier är utvärderad i ett screeningprogram där HPVanalys används som primär screeningmetod. Detta vårdprogram utfärdar således inga rekommendationer om dessa.

Rekommendationerna för handläggning utgår från risken för utveckling eller förekomsten av HSIL och cancer som den är känd från vetenskapliga studier inkluderande genotypning av HPV [107, 135, 136]. Detta sätt att tänka bör också styra den kliniska handläggningen. Intervall mellan kontroller kan väljas utifrån att det inte föreligger någon påtaglig risk för cancerutveckling under intervallet. Samtidigt som risken för cancerutveckling hos kvinnor som har avvikande prover ska minimeras kan den inte helt elimineras. En sådan handläggning skulle leda till bieffekter för många kvinnor och vara orimligt resurskrävande [137, 138].

Multidisciplinära konferenser (MDK) med representation från utredande enhet, patologi eller cytologi och gärna virologi, bör hållas regelbundet minst en gång per månad. Förslagsvis hålls konferensen som fysiskt möte med möjlighet till deltagande på distans alternativt digital konferens.

MDK bör vara forum för diskussion och kollegiala råd om handläggning av svårvärderade patientfall, till exempel planerad excision hos kvinnor ≤ 25 år, avvikelser efter 2 excisionsbehandlingar för vidare planering [139]. Vid MDK görs genomgång och demonstration av cytologiglas, histopatologiglas och kolposkopibilder. MDK-diskussionen samt slutsatsen bör dokumenteras i journalen och meddelas till inremitterande kolposkopist. Dysplasironder för diskussion kring handläggning och för utbildning bör ske inom utredande enhet, men kan inte ersätta MDK.

15.2 Krav på kolposkopist

Rekommendation:

- Utredning och behandling bör ske av gynekolog med utbildning och erfarenhet i kolposkopi, det vill säga en kolposkopist.
- Miniminivå för alla specialister i obstetrik och gynekologi som utför kolposkopier är en tredagars ST-kurs i kolposkopi med uppföljande klinisk handledning.
- Gynekologen som kolposkoperar bör initialt ha utfört 20 kolposkiundersökningar under handledning och bör utföra minst 50 kolposkopier per år för att bibehålla kompetensen.
- Dysplasiansvarig gynekolog på gynmottagning bör vara certifierad kolposkopist och ha genomgått vidareutbildningskurs för kolposkopicertifiering (se bilaga 10 för mer detaljer om nuvarande och planerade kurser).

Kolposkopi är en relativt specialiserad verksamhet med tydliga professionella krav. Dessa har sitt ursprung i kunskap om risker vid både över- och underbehandling samt kunskap om screeningvårdkedjan och patientsäker handläggning av upptäckta avvikelser. I utvärderingen av livmoderhalsscreeningen 2020 understryks att regionerna behöver öka tillgången till gynekologer med kolposkopisk kompetens [22, 140].

Kolposkoperande gynekolog har en nyckelroll i den långa och komplicerade vårdkedjan inom livmoderhalscancerpreventionen. Utredning och behandling bör utföras av en kolposkoperande gynekolog. Flera studier bekräftar vikten av utbildning inom kolposkopi [141-143]. Basen för utbildningen är en tredagars SK-kurs i kolposkopi med uppföljande klinisk handledning. Därefter bör gynekologen genomgå certifieringsutbildning enligt bilaga 10 Utbildning av nyckelgrupper inom livmoderhalscancerscreening. Om certifiering inte genomförs, bör kolposkopisten initialt ha utfört 20 kolposkopiundersökningar under handledning och bör kolposkopera minst 50 kvinnor med avvikande cellprover per år för att bibehålla kompetensen. Utbildningen bör förnyas minst vart 3:e år nationellt alternativt på internationell nivå till exempel EFC:s kurs i avancerad kolposkopi och/eller deltagande i internationell kongress i ämnet. Dysplasiansvarig gynekolog på gynmottagning bör vara certifierad kolposkopist och ha genomgått vidareutbildningskurs för kolposkopi (se bilaga 10 Utbildning av nyckelgrupper inom livmoderhalscancerscreening). Barnmorskans eller sjuksköterskans roll inom livmoderhalscancerprevention är

väl beskriven i andra delar av detta vårdprogram. Den innefattar inte att kolposkopera, utreda och/eller behandla avvikelser.

Avvikelser i körtelceller bör, i enlighet med Socialstyrelsens utvärdering av livmoderhalsscreeningen juni 2020 (Nationell utvärdering livmoderhalsscreening SoS juni 2020), nivåstruktureras, och kolposkopist som tjänstgör vid sådan mottagning bör ha särskild kompetens och erfarenhet av utredning och behandling av körtelcellsatypier.

Vid behandling av dysplasi bör läkaren vara kolposkopist och göra minst 25 behandlingar per år.

15.3 Krav på vårdenhet

Rekommendation:

- Det bör finnas en utsedd dysplasiansvarig certifierad kolposkopist som stödjer verksamhetschefen i att mottagningen har rätt kompetens och utrustning.
- Enheten bör delta i lokalt vårdkedjearbete och medverka i MDK (multidisciplinär konferens).
- Arbetet bör organiseras i team och det bör finnas minst en dysplasibarnmorska eller dysplasisjuksköterska.
- Kolposkopi och/eller exisionsbehandling bör utföras av kolposkopist med assistans, som också kan stötta patienten. All utredning och behandling utförs av kolposkopist.
- Bilddokumentation bör utföras och digital lagring bör integreras med journalsystem.
- Alla patienter bör i samband med kolposkopi och/eller behandling ges tillräcklig med tid för att ställa frågor till kolposkopisten.

Krav bör ställas på en gynekologisk mottagning som utreder kvinnor med avvikande prover från gynekologisk cellprovskontroll. Det bör finnas en utsedd dysplasiansvarig certifierad kolposkopist som stödjer verksamhetschefen i att mottagningen har rätt kompetens och utrustning. Denna bör ha ett specifikt uppdrag, ges möjlighet att deltaga i regionala utbildningstillfällen samt samtliga C-ARG:s möten och uppmuntras till deltagande i internationella kongresser.

Enheten bör deltaga i lokalt vårdkedjearbete och medverka i MDK. Arbetet bör organiseras i team och det bör finnas minst en dysplasibarnmorska/-

sjuksköterska med kunskap om vårdprogrammet, erfarenhet av cellprovtagning och av att bemöta kvinnor med cellförändringar.

Regelbunden rond med dysplasiteamet bör hållas för genomgång av provsvar och vidare handläggning. Dessa ronder fungerar också som vidareutbildning för dysplasibarnmorskorna på mottagningen.

Det bör alltid finnas personal som assisterar vid kolposkopi och excision till stöd för kvinnan och kolposkopisten. Bilddokumentation av kolposkopiska fynd bör finnas och patienten bör kunna följa undersökningen på bildskärm om hon så önskar. Bildlagring bör vara integrerad med digitalt journalsystem. Alla patienter bör i samband med kolposkopi och/eller behandling ges tillräcklig med tid för att ställa frågor.

Vårdenhet som utreder och behandlar avvikelser från screeningen bör vara behjälplig i arbete med nationell audit för livmoderhalscancer.

15.4 Kolposkopiundersökningen

För beskrivning av fynd och excisionspreparat bör IFCPC:s terminologi användas [144] (se bilaga 4 Terminologi Internationella kolposkopifederationen (IFCPC)). Swedescore, som är utvecklat för att kolposkopiskt prediktera HSIL, rekommenderas för värdering av kolposkopin [145, 146]. Femprocentig ättikslösning bör ligga kvar på portio minst en minut innan scoring. Applikation av jod ingår i undersökningen.

Tabell 4. Swedescore

Poäng	0	1	2
Acetoupptag	0 eller transparent.	Slöjigt	Stearinfläck.
Kanter	0 eller diffusa.	Oregelbundna, flikiga, skarpa. Satelliter.	Regelbundna, skarpa eller nivåskillnad.
Kapillärmönster	Fint, regelbundet.	Saknas.	Grovt eller bisarra kärl.
Storlek	< 5 mm.	5–15 mm eller 2 kvadranter.	> 15 mm, 3–4 kvadranter eller endocervikalt oavgränsbar.
Jodupptag	Brunt.	Svagt gult eller spräckligt.	Kanariegult.

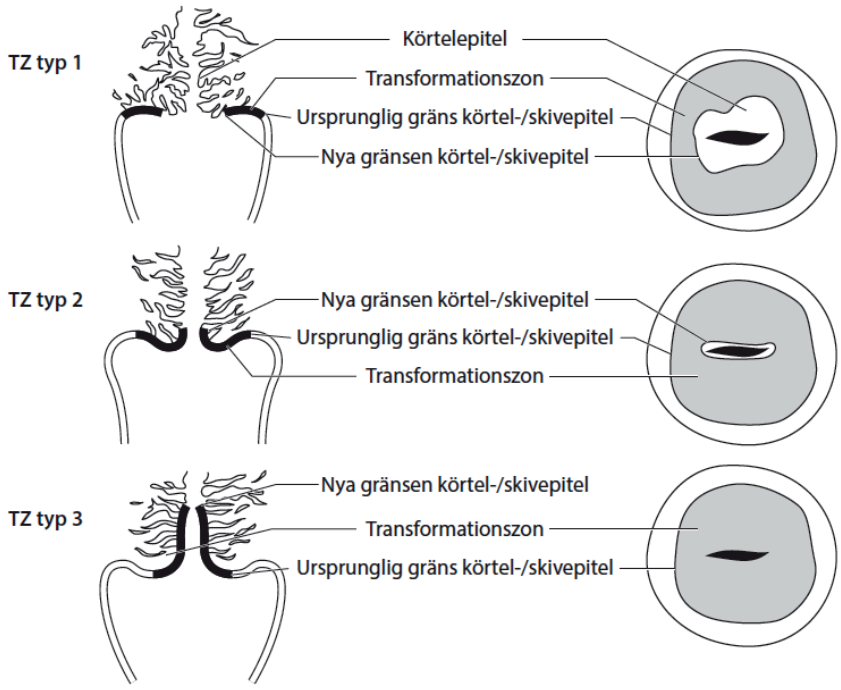
8–10 poäng talar för HSIL. ≤ 4 poäng talar mot HSIL.

Nytt cellprov med dubbelanalys bör senast tas om det gått mer än 3 månader sedan indexprovet. Med cellprov avses alltid dubbelanalys i alla flödesscheman för utredning och uppföljning. Detta vårdprogram ger rekommendationer för olika klinisk handläggning utifrån HPV-typ (kapitel 16 Handläggning efter utredning som visar dysplasi).

Små biopsipreparat med skarpa instrument minimerar besvären för patienten. Flera studier har visat att fler biopsier än en ger högre detektion av HSIL/CIN 2+ [130, 131].

För hemostas vid biopsitagning används i första hand silvernitrat och/eller albothyl.

Det finns ingen metod för endocervikal diagnostik som uppfyller alla krav. Cytobrush har i flera studier visat sig ha likvärdig eller bättre sensitivitet än curettage (ECC), men studierna är små och sensitiviteten för båda metoderna varierar (40–95 %) [147-149]. Curettage är mer smärtsamt och ger oftare otillräckligt material och har därför liten plats i utredningar på mottagning. Om cervixcurettages utförs bör lokalanestesi, till exempel paracervikalblockad, anläggas. Ingen av metoderna når ner i körtelkryptor och för helt säker diagnostik är man hänvisad till excision.



Gränsen körtel/skivepitel = SCJ (squamous columnar junction). Ursprunglig gräns motsvarar Original SCJ som hos den prepubertala flickan befinner sig i cervikalkanalen, men everteras till portioytan efter puberteten.

Typ 1 TZ är helt ute på ektocervix.

Typ 2 TZ är delvis endocervikalt belägen men SCJ helt synlig.

Typ 3 TZ är delvis endocervikalt belägen men SCJ inte synlig.

Följande dokumenteras i patientjournalen och i förekommande fall rapporteras till kvalitetsregister via inmatning eller av cytologremiss:

- Remissorsak.
- Indexprov resultat: HPV-genotyp och cytologi.
- Social anamnes inklusive rökning.
- Tidigare sjukdomar och nuvarande sjukdomar, exv. förekomst av immunosuppression.
- Aktuella mediciner.
- Allergi.
- Gynekologisk anamnes inklusive paritet, HPV-vaccinationsstatus, screening- och dysplasihistorik och eventuella graviditetsönskemål.

Undersökning:

- Allmäntillstånd.
- Gynstatus: vulva, vagina, lokalstatus perineum, anus, allmänna karakteristika för cervix, palpation. Exv. Gracil portio, radierande stråk efter tidigare excisionsbehandling.
- Cellprov: Cellprov med dubbelanalys/avstår från cellprov.

Kolposkopi:

- TZ typ: beskriv eventuella detaljer till exempel TZ 1. Utbredd ektopi eller TZ 3 med ¾ av SCJ synlig.
- Om kolposkopin är bedömbar/icke bedömbar, det vill säga vilken typ av TZ som förelåg: helt, delvis eller icke synlig squamous columnar juncion (SCJ).

- Specifika fynd beskrivs i ordning efter Swedescore till exempel starkt acetotagande lesion kl 10–2, lätt upphöjd jämn kant, avsaknad av kärl, utbredning 5–15 mm, kraftigt jodnegativt (kanariegult).
- Scoring i ordning efter Swedescoretabellen till exempel 2+2+1+1+2=8p.
- Lesionens utbredning endocervikalt och/eller vaginalt.
- Bedömning av dysplasigrad vid kolposkopin till exempel kolposkopi normal/låggradig/höggradig lesion eller tecken på invasion.
- Fotodokumentation utförd.
- Beskriv åtgärd till exempel avstår från px eller tar px från beskrivna förändringar kl. 12 och kl. 04.

Planerad handläggning

- Ange alternativ, beslut och besked efter provsvar. Till exempel, i samråd sätts patienten upp för slyngexcision, inga hinder att göra detta i lokalanestesi.
- Vid uppföljning med cellprovtagning hos dysplasibarnmorska bör kolposkopisten ge tydlig ordination och om möjligt planera handläggning vid olika utfall av provsvar.

Strukturerad journalmall kan skapas i digital journal regionalt eller lokalt med ovanstående innehåll.

15.5 Handläggning utifrån diagnos i HPV-positivt screeningprov

15.5.1 Analysen visar: Persistent HPV-infektion med normal cytologi

Rekommendationer

- HPV 16-, 18- eller 45-infektion som persisterat mer än 1 år (kallelseintervallet 18 månader minus 6 månader) med normal eller avvikande cytologi bör utredas med kolposkopi inom 3 månader efter att HPV-positivt cellprov nr 2 är taget. (GRADE +++[10])
- HPV 31-, 33-, 52-, 58-infektion som persisterat mer än 2,5 år (kallelseintervallet 3 år minus 6 månader) med normal eller avvikande

[10] Observationsstudier med stark effekt; viss osäkerhet beträffande optimala tidsintervall (balans effekt/kostnad/biverkningsrisk)

cytologi bör utredas med kolposkopi inom 3 månader efter att HPV-positivt cellprov nr 2 är taget. (GRADE +++[11])

- HPV 35-, 39-, 51-, 56-, 59-, 66-, 68-infektion som persisterar 4,5 år (kallelseintervallet 5 år minus 6 månader) med normal eller avvikande cytologi bör utredas med kolposkopi inom 3 månader efter att HPV-positivt cellprov nr 2 är taget.
- HPV non16, 18/45-infektion vid begränsad genotypning som persisterar 2,5 år vid begränsad genotypning (kallelseintervallet 3 år minus 6 månader) med normal eller avvikande cytologi bör utredas med kolposkopi inom 3 månader efter att HPV-positivt cellprov nr 2 är taget.
- Px bör alltid tas. (GRADE ++[12]) (Se nedan och flödesschema 2.)
- Om utredningen utfaller normal men fortsatt HPV-positivt, det vill säga dysplasi inte påvisas, återgår kvinnan till respektive K-fil HPV.

Persisterande HPV-infektion är en känd riskfaktor för HSIL, där evidens från en svensk studie visar att 68 % av kvinnor med en persisterande HPV 16-infektion fick en HSIL diagnos under långtidsuppföljning [150]. Det finns ännu inga studier som entydigt kan underbygga rekommendation om olika behandlingsstrategier grundat på HPV genotyp [151]. Förekomst av högonkogena typer och medelonkogena typer kan indicera ett mer aktivt förhållningssätt till behandling [152].

Flera biopsier bör tas, även vid normal kolposkopi. Vid kolposkopiskt fynd som motsvarar HSIL (motsvarar Swedescore ≥ 8 poäng) kan excision utföras utan biopsitagning [131, 153, 154] [150, 155].

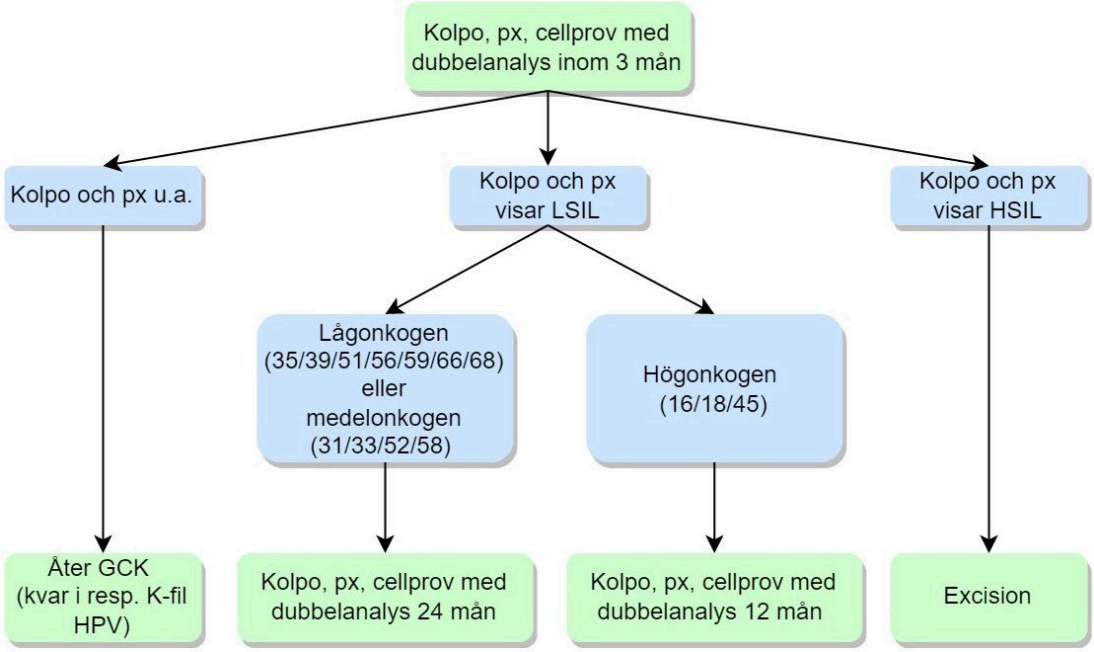
Vid ofullständig kolposkopi (TZ typ 3) bör åtgärder vidtas för att åstadkomma fullständig kolposkopi. Om fortsatt ofullständig kolposkopi trots denna åtgärd bör excision göras, oavsett kvinnans ålder.

Om utredningen utfaller normal men med kvarstående HPV-positivitet återgår kvinnan till GCK med övervakning i respektive HPV (se flödesschema 2).

[11] Observationsstudier med stark effekt; viss osäkerhet beträffande optimala tidsintervall (balans effekt/kostnad/biverkningsrisk)
[12] Observationsstudier med prediktiva värden jämförbara med HSIL

Flödesschema 2: Persisterande HPV-infektion

Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Diskrepans mellan px och kolposkopi ska värderas särskilt. Schemat förutsätter adekvat kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se kapitel 15.5.1 Analysen visar: Persistent HPV-infektion med normal cytologi.



15.5.2 Cytologiska reflexanalysen visar: LSILcyt eller ASCUS

Rekommendationer

- Kolposkopi utförs inom 3–4 månader efter indexprovet för HPV, räknat från datum för inregistrerat självprov eller datum för primärt vårdgivartaget prov.
- Nytt cellprov med dubbelanalys bör tas.
- Px bör alltid tas.

Återgång till GCK:

- Om utredningen utfaller normal, inklusive dubbelanalys.
- Vid HPV negativitet och ASCUS/LSILcyt i cellprov.

Återgång till GCK i respektive K-fil HPV:

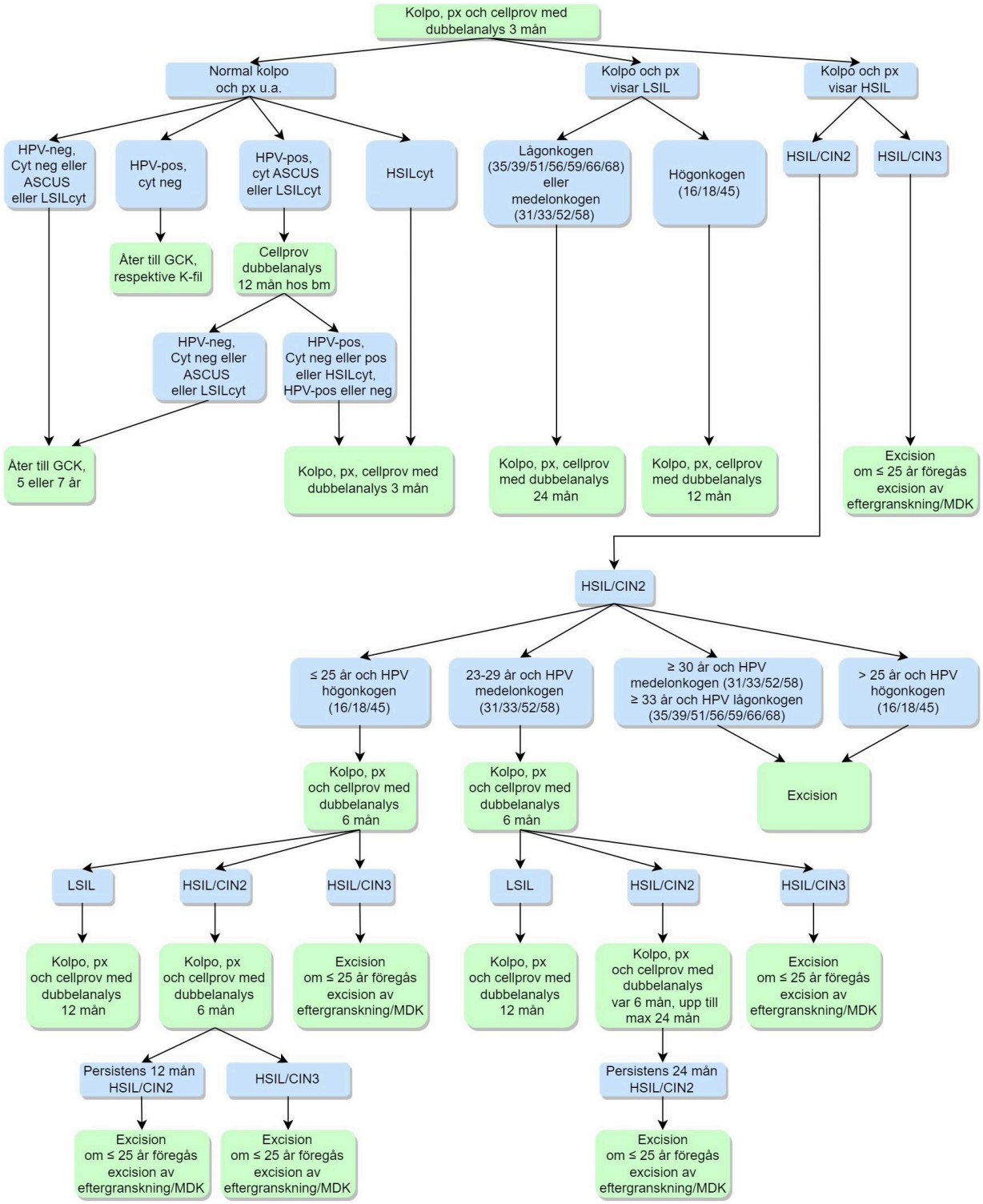
- Vid fortsatt HPV-positivitet och cytologi negativ men övrig utredning har utfallit normal.

Även vid normala kolposkopifynd bör biopsier tas, eftersom HSIL kan förekomma. Små biopsipreparat med skarpa instrument minimerar besvären för patienten. Det ger högre detektion av HSIL/CIN 2+ om fler än en biopsi tas [130, 131].

Även vana kolposkopister bör ta biopsier[156]. Studier har visat förkortad utläkningstid av LSIL där biopsier tas [157] (se flödesschema 3).

Flödesschema 3: Indexprov visar HPV-positivitet och LSILcyt eller ASCUS.

Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Komma (,) i ruta betyder “och”. Exempel: “HPV pos, Cyt ASCUS el. LSILcyt” betyder “HPV-analys är positiv och cytologisk analys visar ASCUS eller LSILcyt”. Diskrepanser mellan cytologi, PAD och kolposkopifynd ska värderas särskilt. Schemat förutsätter fullständig kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se kapitel 15.5.2 Cytologiska reflexanalysen visar: LSILcyt eller ASCUS.



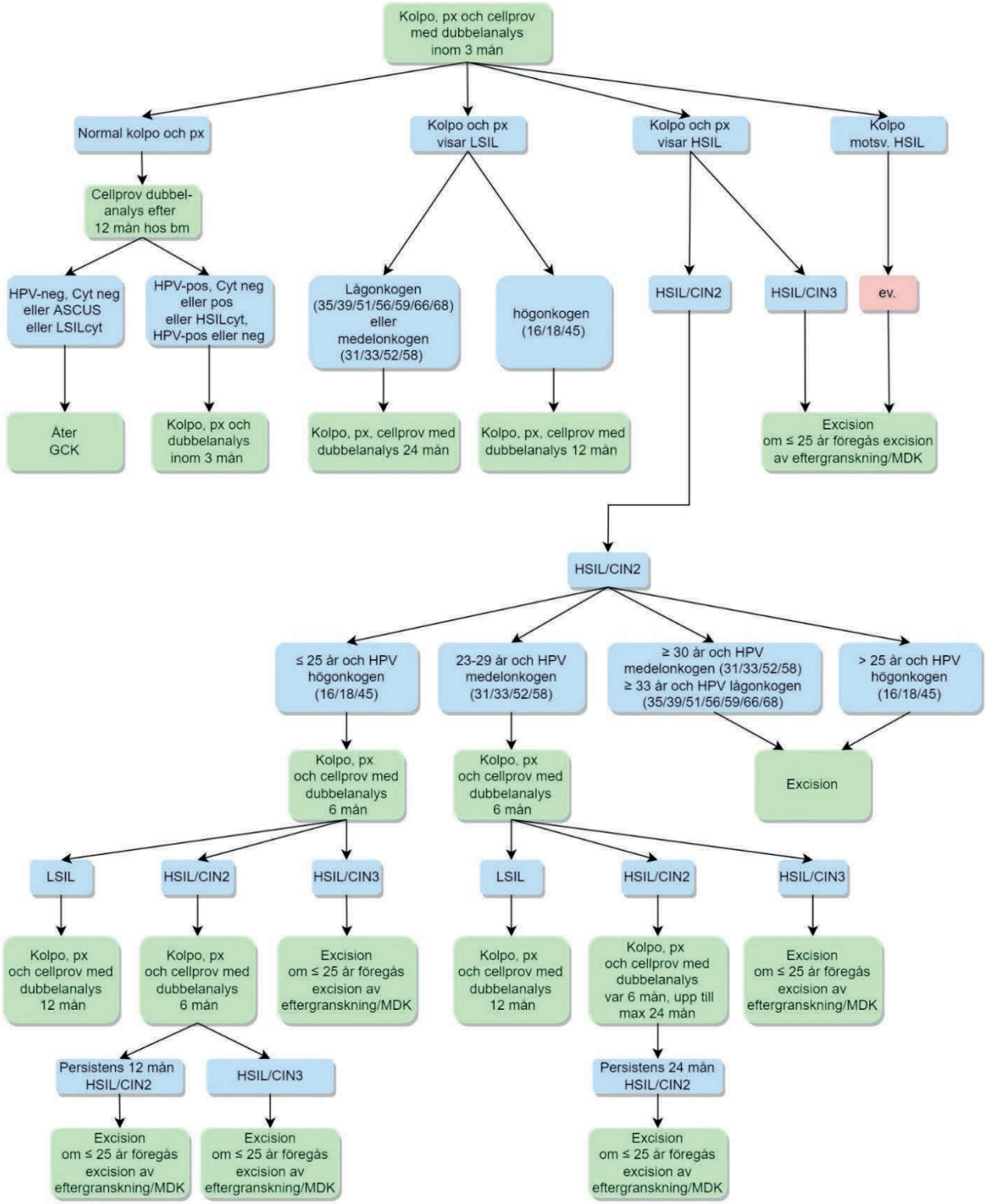
15.5.3 Cytologiska analysen visar: HSILcyt eller ASC-H

Rekommendationer

- Kolposkopi utförs senast inom 3 månader från indexprov.
- HSILcyt/ASC-H ska alltid utredas med px eller excision.
- Excision kan utföras utan biopsi om det kolposkopiska fyndet överensstämmer med HSIL, till exempel Swedescore ≥ 8. Undantag för kvinnor som är yngre än 25 år, yngre än 30 med medelonkogen HPV, eller inte klar med familjebildning där biopsier (px) tas och eftergranskas på MDK (se flödesschema 4).

Flödesschema 4: Cytologiska analysen visar HSILcyt eller ASC-H

Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Komma (,) i ruta betyder “och”. Exempel: “HPV pos, Cyt ASCUS el. LSILcyt” betyder “HPV-analys är postitiv och cytologisk analys visar ASCUS eller LSILcyt”. Diskrepans mellan px och kolpo ska värderas särskilt. Schemat förutsätter fullständig kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se kapitel 15.5.3 Cytologiska analysen visar: HSILcyt eller ASC-H i vårdprogrammet.



15.5.4 Cytologiska analysen visar: (Misstanke om) Skivepitelcancer

Rekommendationer

- Om den cytologiska analysen visar skivepitelcancer eller misstanke om skivepitelcancer bör kvinnan remitteras enligt nivåstrukturering inom regionen.
- Kolposkopi ska utföras utan dröjsmål av särskilt erfaren kolposkopist.
- Om excision är lämplig att göra och kan utföras direkt bör sådan göras, annars multipla px.
- Prov efter px eller excision skickas för snabbsvar enligt riktlinjer i SVF.
- Kolposkopisten bör även utföra en palpation av gynorganen i lilla bäckenet i samband med kolposkopin för att värdera om det föreligger makroskopisk tumör. Denna palpation ersätter inte senare eventuell palpation i narkos för stadieindelning.

15.5.5 Cytologiska analysen visar: Körtelcellsatypi eller Atypi i celler av oklar eller annan celltyp

Rekommendationer

- Utredningarna bör nivåstruktureras och koncentreras till enstaka kliniker i varje region.
- Kolposkopi senast inom 3 månader från indexprov.
- Kolposkopi ska utföras av särskilt erfaren kolposkopist.
- Biopsier ska alltid tas från TZ och prov från endocervix med cytologi eller curette, även om kolposkopifyndet är negativt.
- Om kvinnan är 50 år eller äldre bör ultraljud och endometrieprovtagning utföras, om endometriet är ≥ 5mm
- Om fynden är normala:
  - Förnyad kolposkopi med px och ny endocervikal provtagning 1 år efter indexprovet
  - Cellprov med dubbelanalys 2 år efter indexprovet
  - Cellprov med dubbelanalys 4 år efter indexprovet, dessa prov kan lämpligen tas av dysplasibarnmorska på gynmottagning. Vid normala prover åter till GCK. (GRADE ++[13])

[13] Rekommendation baserad på risk, dokumenterad i observationsstudier

Diagnoserna körtelcellsatypier och atypi i celler av oklar eller annan celltyp är ovanliga i screeningprov, men med potentiellt höggradiga förändringar. Körtelcellsatypi kan signalera att det redan finns ett adenocarcinom eller AIS att upptäcka i nästan lika hög grad som HSILcyt signalerar att det finns en skivepitelcancer. I ett arbete av Norman et al. 2017 har fynd av HPV-positiv körtelcellsatypi ett PPV 60 % för HSIL, AIS och cancer [158]. Enligt nya data vid körtelcellsatypi med positiv HPV är den kumulativa incidensen av CIN 3+, inkluderande AIS, efter 2 år med körtelcellsatypi och HPV 16/18 80 %. För övriga HPV (medel- och lågonkogena) är incidensen för CIN 3+, inkluderande AIS, 58 % att jämföra med 10 % bland HPV-negativa. PPV för CIN 3+ inkluderande AIS är 70 % (CIN 3 38 %, AIS 23 % samt invasiv cancer 10 %) [159]. Dessa fynd föranleder ett mer aktivt förhållningssätt vid HPV 16,18, och 45 och körtelcellsatypi (se flödesschema 5). Vid begränsad genotypning och HPV non16/18 kan utökad genotypning begäras för att särskilja HPV 45.

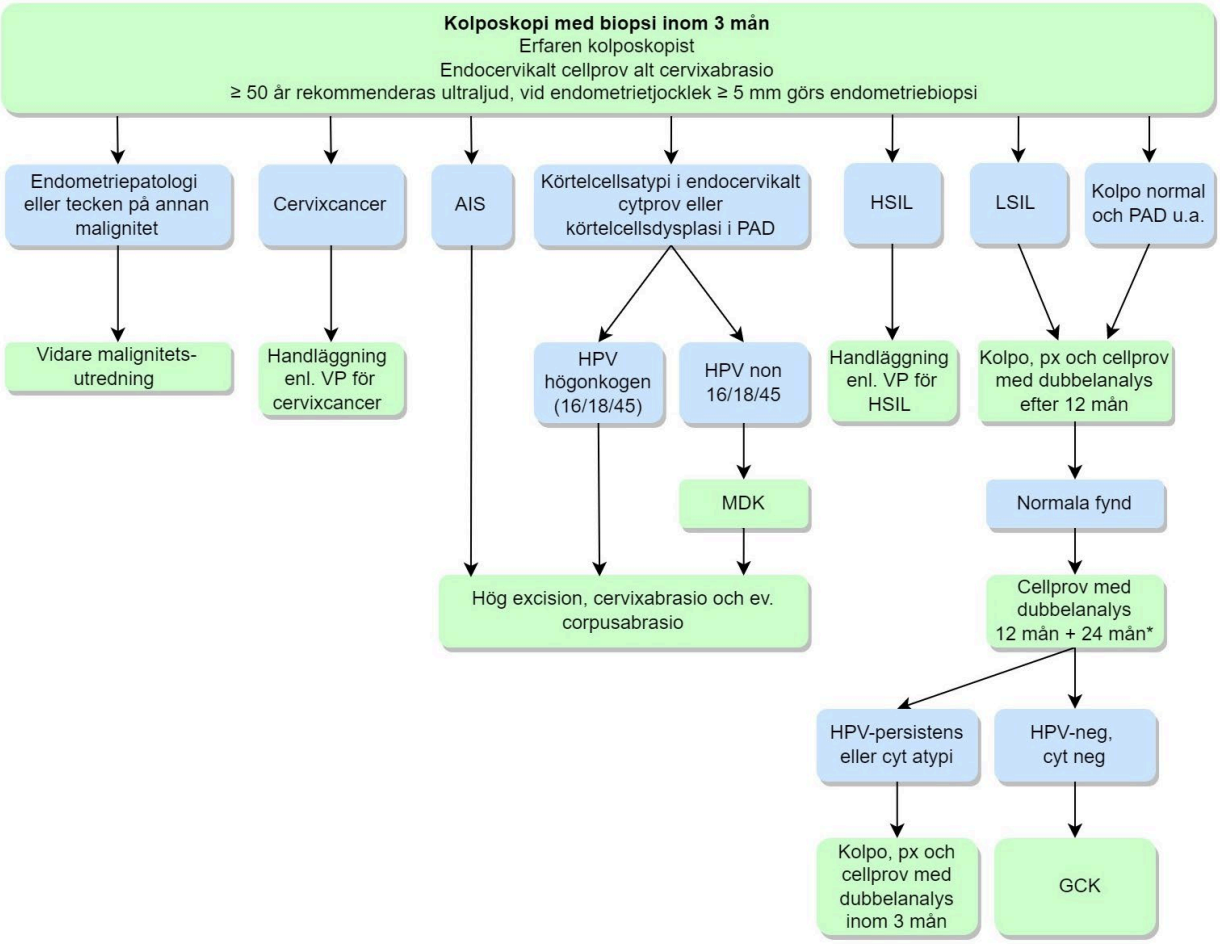
Handläggningen bör inkludera biopsi eftersom både AIS och adenocarcinom kan vara svåra att se kolposkopiskt. Till skillnad från vid motsvarande handläggning av HSIL så kvarstår förhöjd risk för cancer under flera år även efter negativ utredning med kolposkopi och biopsi [160]. Därför rekommenderas att alla körtelcellsförändringar remitteras till en särskilt erfaren kolposkopist, som även efter en negativ första kolposkopiutredning bör följa patienten med en ytterligare kolposkopi som inkluderar cellprov med analys för HPV och cytologi, och därefter cellprov med dubbelanalys efter ytterligare 1 år [161]. Cellprovtagningen upprepas 2 år senare (4 år efter indexprov), vid gynmottagning (se flödesschema 5).

HPV-negativa körtelcellsförändringar kan förekomma i alla åldrar och kan upptäckas vid behandlingskontrollen eller vid provtagning på grund av symtom. Utredning bör ske med kolposkopi och biopsier. I åldrarna över 50 år signalerar körtelcellsförändringar relativt ofta även endometriecancer vilket indicerar ultraljud och endometrieprovtagning oavsett HPV-status [161]. Vid atypi av oklart ursprung bör andra lokaler, främst tuba och ovarium, övervägas om utredningen inte påvisar atypi eller cancer i uterus.

Enligt en metaanalys är risken för cervixcancer dock liten efter HPV-negativa körtelcellsförändringar [159, 162]. Risken för CIN2+/AIS+ vid HPV positivt körtelscellsatypi hos kvinnor <40 år var 42,2 % och risken vid HPV negativitet var 9,3 %. I denna metaanalys var risken för endometrie-, tuba- eller ovarialcancer hos kvinnor 50 år eller äldre med HPV negativt körtelscellsatypi 18,7%, risken ökar med åldern: 1,1%< 40 år , 4,1 % 40-50 år, > 50 år 18,7%.

Flödesschema 5: Cytologiska analysen visar: körtelcellsatypi (inte AIS) eller atypi i celler av oklar/annan celltyp

Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Diskrepans mellan px och kolposkopi ska värderas särskilt. Schemat förutsätter adekvat kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se text i vårdprogrammet kapitel 15.5.5 Cytologiska analysen visar: Körtelcellsatypi eller Atypi i celler av oklar eller annan celltyp.



* Cellprov efter 12 månader hos barnmorska och därefter efter ytterligare 24 månader.

15.5.6 Cytologiska analysen visar: Adenocarcinoma in situ eller misstanke om adenocarcinom

Rekommendationer

- Utredningarna bör nivåstruktureras och koncentreras till enstaka kliniker i varje region.
- Kolposkopi med biopsier och cervixdiagnostik görs snarast inom 6 veckor av en särskilt erfaren kolposkopist.
- Om kvinnan är 50 år eller äldre bör ultraljud och endometrieprovtagning utföras, om endometriet är ≥ 5mm.
- Cylinderexcision eller excision med så kallad C-LLETZ® (segel- eller rotationsslynga) och cervixabrasio eller fraktionerad abrasio, beroende på ålder, bör utföras om den initiala utredningen inte har påvisat endometriecancer.

Detta är en ovanlig cytologisk diagnos. Risken för invasiv cancer är hög, cirka 70 %. Den kolposkopiska bedömningen är svår. Ofta föreligger samtida skivepitelförändringar som kan värderas kolposkopiskt men körtelcellsförändringar har i sig inga distinkta kolposkopiska tecken. Kolposkopierna bör samlas på få händer och nivåstruktureras till enstaka kliniker i varje region. Utredningen bör göras snarast inom 6 veckor från indexprovet.

15.6 Vid cytologisk skivepitelatypi och ofullständig kolposkopi – TZ typ 3

Förutsätter att kolposkopisten har försökt manipulera med vaginaltång, öronpinne och/eller endocervikalt spekulum. Alternativa åtgärder är lokalt östrogen i 4 till 6 veckor innan undersökning och/eller tablett misoprostol 1-2 st vaginalt 3 timmar innan undersökningen.

15.6.1 Persistent HPV-positiv* och ofullständig eller obedömbar kolposkopi

Rekommendationer

- Om kolposkopin inte påvisar förändring som kan biopseras bör diagnostisk excision utföras. (GRADE ++[14])
- Östrogenbehandling alternativt misoprostol kan övervägas för att förbättra kolposkopiundersökningen (se nedan).

* Definition av HPV persistens:

> 12 månaders persistens vid högt onkogen HPV typ 16, 18, 45.

> 2,5 års persistens när analyserna har visat medelonkogen HPV typ 31, 33, 52, 58.

> 4,5 års persistens när analyserna har visat lågonkogen HPV typ 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68.

Risken för HSIL i PAD är hög vid HPV-persistens, även om cytologin har varit normal under denna tid.

15.6.2 Cytologiska analysen visar: LSILcyt/ASCUS och kolposkopin är ofullständig eller obedömbar

Rekommendationer

Kvinnor i barnafödande ålder:

- Klinisk bedömning, men excision bör undvikas. Px kan tas nära yttre modermunnen även om den synliga delen av TZ är normal. Ny kolposkopi efter 6 månader kan övervägas, alternativt tidigare kolposkopi efter vaginalt misoprostol 3 timmar före undersökning eller p-piller 10–21 dagar. (GRADE +++[15])

Kvinnor efter barnafödande ålder:

- Lokalt östrogen i 4–6 veckor bör prövas alternativt vaginalt misoprostol enligt ovan. Excision kan övervägas när riskerna för stenos vägts mot risken för cancerutveckling.

Det finns inga prospektiva studier kring handläggning. De retrospektiva studierna är få och inte helt samstämmiga. Ett samtidigt taget cellprov som är

[14] Rekommendation baserad på kraftig risk i observationsstudier.
[15] Flera små randomiserade studier med konsistent effekt

benignt ger liten risk för HSIL och inga cancerfall i en studie [163] medan ASCUS/LSILcyt vid kolposkopin gav 30 % risk för HSIL.

Begreppet ofullständig kolposkopi rymmer allt ifrån en SCJ som är högt belägen och där kolposkopin inte kan säga något om området i närheten, till kolposkopi där merparten av SCJ är synlig och signifikanta lesioner är mycket osannolika. Några mindre studier har visat god effekt av lokalt östrogen där cirka 50–83 % av ofullständig kolposkopi blir fullständig [164, 165], även hos premenopausala kvinnor med 50 µg estradiol vaginalt dagligen i 7 dagar[166]. Även p-piller i 10 dagar har haft god effekt premenopausalt [167]. Misoprostol (400 µg vaginalt) har också god effekt i alla åldrar (Obs! Ej under graviditet) [168]. I kontrollarmen på en studie fick 30 % fullständig kolposkopi utan behandling [168].

Det finns inget underlag för generella riktlinjer. Bedömningen är i första hand klinisk där flera faktorer får vägas in. Diagnostisk excision hos kvinnor i barnafödande ålder bör om möjligt undvikas, i synnerhet som excisioner behöver göras höga vid transformationszon typ 3.

15.6.3 Cytologiska analysen visar: HSILcyt/ASC-H och kolposkopin är ofullständig eller obedömbar

Rekommendationer

- Åtgärder enligt ovan för att förbättra kolposkopin bör övervägas.
- Om kolposkopin inte blir fullständig bör excision göras.

15.7 Uppföljning av patient som uteblir

Ansträngningar bör göras för att nå patienten och erbjuda ny undersökning med lyhördhet för särskilda behov och önskemål. Bland patienter som uteblir ofta är det till exempel vanligt med psykisk ohälsa eller negativa erfarenheter av gynekologiska undersökningar. Utifrån ett perspektiv om jämlik vård bör upprepade kallelser göras, framför allt då risken för cancer vid utebliven utredning eller uppföljning bedöms som hög.

Bilaga 5 Rekommendationer vid uteblivet besök på gynmottagning för cellprovsavvikelse eller cervixdysplasi redovisar förslag på åtgärder.

15.8 Rapportering till kvalitetsregister

Det finns ett stort behov av systematisk kvalitetsuppföljning av utredningar och kolposkopiundersökningar. Till Processregistret inom NKCx bör följande uppgifter inrapporteras:

- att en kolposkopiundersökning har gjorts
- kolposkopistens bedömning av fynd:
  - höggradig lesion
  - låggradig lesion
  - inom normala gränser
  - ofullständig kolposkopi
  - icke bedömbar
- typ av transformationszon
- totalpoäng enligt Swedescore.

Inrapportering kan ske via klinisk cellprovsremiss (se bilaga 2 Nationella standardremisser för gynekologisk cellprovskontroll samt klinisk remiss för HPV och cervixcytologi (2022-04-15)) när cellprov tas samtidigt med kolposkopin. I annat fall kan rapporteringen göras genom direkt inrapportering via formulär i Cytburken i Processregistret.

15.9 Kvalitetsmått

Mått	Målnivå	Kommentar
Andel persisterande HPV som följts upp med histopatologi inom 3 månader efter persistens 18 månader, 3 år respektive 5 år i kontrollfil.	≥ 90 %	Uppföljning inom respektive kontrollfil. Processregistret mäter prover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år.
Andel HPV-pos cellprover med ASCUS eller LSILcyt i screening som följts upp med histopatologi inom 6 månader efter indexprovtagningsdatum.	≥ 90 %	Processregistret mäter prover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år.
Andel HSILcyt i screening som följts upp med histopatologi inom 3 månader efter index provtagningsdatum.	≥ 90 %	Processregistret mäter prover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år.
Andel excisionsbehandlingar (koner) utan dysplasi. Definition enligt EFC: HSIL/AIS finns varken i excisionsresektat eller föregående biopsi.	Alla åldrar: ≤ 15 % < 40 års ålder: ≤ 10 %	Redovisas som 1) benigna excisions-behandlingar hos alla samt 2) benigna excisions-behandlingar hos kvinnor < 40 års ålder. Källa: kvalitetsregistret.
Andel resektat med HSIL/AIS i PAD inklusive px som föregår excision.	≥ 85 %	Kan redovisas via processregistret.
Negativa re-behandlingar		Re-behandlingar med benignt PAD. Ska vara minimalt, men ingen målnivå är uppställd.

15.10 Ledtider

Enligt gällande kvalitetsindikatorer (bilaga 11 Förteckning kvalitetsindikatorer) bör utredning av LSILcyt vara genomförd inom 6 månader. För HSIcyt, ASC-H, persisterande HPV, körtelcellsatypi (AGC), AIS och atypi av oklar celltyp bör utredning ha skett inom 3 månader. Vid vårdgivartaget prov innebär det inga förändringar i tidsintervall jämfört med tidigare vårdprogram. Om regionen använder sig av självprov HPV inom ordinarie screeningpopulation medför det tillvägagångssättet en stor risk för fördröjd utredningstid vid positiv HPV-analys. Därför bör tid till barnmorska för nytt vårdgivartaget prov efter positiv HPV-analys vid självprov ske inom fyra veckor. Indexprov definieras

då från datum när självprovet registrerades på laboratoriet och är startpunkt för utredningens ledtid. Sluttid är datum för histopatologiskt prov.

Vårdgivartaget prov inom screening (indexprov)	Tid till kolposkopi och px från indexprov	Total utredningstid från indexprov
HPV-pos och LSILcyt/ASCUS.	Inom 3 till 4 månader.	Inom 6 månader.
HSILcyt, ASC-H, persisterande HPV, körtelcellsatypi och atypi av oklar celltyp.	Inom 3 månader.	Inom 3 månader.
AIS/misstanke om adenocarcinom	Snarast inom 6 veckor.	

Självprov HPV inom screening (indexprov)	Tid till barnmorska för cellprov från indexprov	Vårdgivartaget prov HPVpos och atypi	Tid till kolposkopi och px från vårdgivar-taget prov	Total utrednings-tid från indexprov (självprov)
HPV-pos	Inom 4 veckor.			
		LSILcyt/ASCUS.	Inom 3 månader.	Inom 6 månader.
		HSILcyt, ASC-H, persisterande HPV, körtelcellsatypi, AIS och atypi av oklar celltyp.	Inom 2 månader.	Inom 3 månader.
		AIS/misstanke om adenocarcinom.	Snarast inom 2–3 veckor.	

KAPITEL 16

Handläggning efter utredning som visar dysplasi

Rekommendation

- Kvinnor med cervixdysplasi bör rekommenderas att inte röka. (GRADE +++[16])

16.1 Naturalförlopp och exspektans

Det finns flera faktorer att ta hänsyn till vid beslut om exspektans eller behandling av dysplasi. Syftet med behandling är att ta bort precancerösa lesioner för att hindra progress till cancer. Men olika dysplastiska lesioner och HPV-typer har olika tendens till progress respektive regress [169-172]. Behandling, men även lesionen i sig, kan öka risken för förtidsbörd och sena missfall. Flera riskfaktorer för cervixdysplasi och förtidsbörd är gemensamma varför detta är svårtolkat [173-176]. Beslut om aktiv exspektans eller behandling tas av kolposkopisten i samråd med patienten.

En förutsättning för aktiv exspektans är att kvinnan förväntas kunna följa den rekommenderade kontrollplanen. Viktigast vid beslut om handläggning är histopatologisk diagnos mot bakgrund av cytologiska och kolposkopiska fynd, HPV-status, kvinnans ålder, framtida fertilitetsönskemål och eventuell immunsupprimerande sjukdom eller behandling (se kapitel 18 Screening, utredning, behandling och uppföljning av särskilda grupper).

Vid HSIL/CIN-3 är HPV 16 den dominerande HPV-typen, som tillsammans med framför allt HPV 18 och 45, är förenat med snabbare progress till cancer än övriga HPV-typer [172].

[16] Observationsstudier och interventionsstudier med stark effekt

Rökning ökar risken för att utveckla HSIL och cervixcancer [177, 178]. Risken ökar med tiden och är dubblerad för rökare jämfört med icke-rökare. Efter rökstopp minskar risken [179]. Hos rökare persisterar HPV-infektion dubbelt så ofta som hos kvinnor som aldrig rökt [180]. Även passiv rökning ökar risken för HPV-infektion och livmoderhalscancerutveckling [181, 182].

16.2 Medicinska risker med behandling

Det finns i observationsstudier evidens för ett samband mellan konisering och prematurbörd. Vid slyngexcision är risken dubblerad, men när studiegruppen begränsas till kvinnor med histopatologisk dysplasi och excisionslängd (tidigare benämning ”konhöjd”) < 10 mm som jämförs med kvinnor som gjort en biopsi och har dysplasi, har man hittills inte kunnat påvisa någon riskökning [173, 183, 184]. I en nyligen publicerad studie med svenskt patientmaterial har man dock kunnat visa att även excisionslängd < 10 mm innebär en ökad risk för prematurbörd [185]. Vid excisionslängd > 10 mm ökar risken. I en stor studie är riskökningen 6 % per mm ökning av excisionslängden över 12 mm [186]. Upprepade slyngexcisioner ökar risken för prematurbörd tre till fyra gånger [186-190] (se även kapitel 19 Gynekologisk cellprovskontroll genom självprovtagning med analys för humant papillomvirus (HPV)).

En metaanalys tyder på ökad risk för sena missfall efter excisionsbehandling, ingen ökning för tidiga missfall och inget samband med svårighet att bli gravid efter behandling [175]. Cervixlängden ökar under läkningsperioden månaderna efter kirurgi. Att vänta med graviditet efter behandling kan därför vara lämpligt men ingen fast evidens finns [191]. Postoperativ blödning och infektion förekommer. Cervixstenos kan bli ett problem under uppföljning, framför allt hos postmenopausala kvinnor [192-194] (se kapitel 19 Gynekologisk cellprovskontroll genom självprovtagning med analys för humant papillomvirus (HPV)).

16.3 Rutiner på mottagningen

Rekommendationer

- Kontroller vid aktiv exspektans som innefattar kolposkopi och behandling bör göras av kolposkopist.
- Kontroller vid aktiv exspektans som inte innefattar kolposkopi bör göras av dysplasibarnmorska efter ordination av kolposkopist som ansvarar för handläggningen.

- Alla kvinnor som behandlas bör först ha genomgått utredning med kolposkopi.
- Behandling av dysplasi bör göras på mottagning under kolposkopisk kontroll [132-134] och i lokalanestesi, eventuellt med sedering. Behandling på operationsavdelning och eventuellt i narkos kan behövas i särskilda fall.
- Alla dysplasibehandlingar bör rapporteras till Processregistret inom Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention. Det gäller även hysterektomi där cervixdysplasi varit en indikation eller upptäcks en passant.
- Excision som led i utredning av avvikande cellprov bör rapporteras som dysplasibehandling.

16.4 LSIL

Rekommendationer

- När kolposkopi och px visat LSIL bör hänsyn tas till HPV genotyp (högonkogen, medelonkogen och lågonkogen), enligt flödesschema 3 utredning av LSIL i kapitel 15.
- Om normal kolposkopi och px är benignt, återgår patienten till GCK enligt flödesschema 3.
- Behandling kan väljas vid avslutat barnafödande och persisterande LSIL, särskilt om kvinnan röker. (GRADE +[17])

LSIL går i regress utan behandling inom 2–5 år i 60–80 % av fallen och progredierar sällan till cancer [193]. Det finns få prospektiva studier som undersöker hur snabbt histopatologisk LSIL progredierar. I en studie utvecklades 6 % till HSIL/CIN 2–3 inom 12 månader och 12 % inom 36 månader med en mediantid på 25 månader. Ingen utvecklades till cancer [195]. I en annan studie utvecklades 10,3 % till HSIL/CIN 2+, och ingen till cancer inom 12 månader [196].

Detta vårdprogram baseras på riskstratifiering av olika HPV-genotyper. Det finns inga studier som jämför olika kontrollintervall, vad som ska ingå i kontrollerna och hur länge man vid persistens kan vänta med behandling utan att riskera att kvinnan utvecklar cancer mellan kontrollerna. När kolposkopi och px visat LSIL bör hänsyn tas till HPV-genotyp (högonkogen, mellanonkogen och lågonkogen) enligt flödesschema 3 (flödesschema

[17] Expertbedömning av risk

utredning av LSIL i kapitel 15 Kolposkopi och utredning av avvikande cellprov). Avseende kvinnor med immunosuppresion se kapitel 18 Screening, utredning, behandling och uppföljning av särskilda grupper.

16.5 HSIL

Rekommendationer

- HSIL bör behandlas, men aktiv expektans kan vara ett alternativ vid HSIL/CIN 2 beroende på ålder och HPV-typ. Ställningstagande till behandling ≤ 25 år bör föregås av eftergranskning/MDK.
- HPV högonkogen (16,18, 45) ≤ 25 år med HSIL/CIN 2 och TZ typ 1–2 kontroll efter 6 månader och 12 månader med kolposkopi, px och dubbelanalys. Om persistens vid 12 månader excision. Se flödesschema 4.
- HPV högonkogen (16,18, 45) och > 25 år med HSIL/CIN 2 görs excision. Se flödesschema 4.
- HPV medelonkogen 23–29 år och HSIL/CIN 2 kontroll med kolposkopi + px+ dubbelanalys efter 6 månader, 12 månader, 18 månader, 24 månader. Om progress eller persistens max 24 månader görs excision. Se flödesschema 4.
- Vid normaliserade prover remitteras patienten till KEB-U.

Kvinnorna bör vara införstådda med vikten av regelbunden uppföljning.

- Behandling bör göras efter histopatologisk verifikation, men kan göras vid cytologisk HSIL om kolposkopibilden motsvarar HSIL (Swedescore ≥8). (GRADE ++[18]) Detta kan göras om kvinnan är färdig med sin familjebildning. Om så inte är fallet bör behandling föregås av histologisk verifikation.

HSIL inkluderar CIN 2 och CIN 3, vilka skiljer sig vad gäller regressionstendens. Obehandlad CIN 2 går i regress i 40–43 % av fallen, 35 % progredierar till CIN 3 och 5 % till cancer. CIN 3 går i regress i 30–32 % av fallen, och 14–31 % progredierar till cancer [183, 197]. I en studie från Nya Zeeland där kvinnor med histopatologisk CIN 3 lämnats obehandlade, hade 11 % utvecklat cancer inom 5 år, 17 % inom 10 år och 31 % inom 30 år. Av de 92 kvinnor som hade persisterande CIN 3 i 24 månader, utvecklade 50 % cancer [197].

Under 25 års ålder är incidensen hög för CIN 2, men låg för cervixcancer [193]. Regressionsfrekvensen vid histopatologisk CIN 2 är högre än hos äldre

[18] Observationsstudier

[193] . Fyra studier som gjorts på kvinnor yngre än 25 år med histopatologisk CIN 2 som handlagts med aktiv exspektans har visat att 40–74 % går i regress inom 24 månader. Ingen kvinna utvecklade cancer i någon av studierna [198]. I en prospektiv studie följdes 95 kvinnor mellan 13 och 24 år med histopatologisk CIN 2. 38 % gick i regress på 1 år, 63 % på 2 år och 68 % på 3 år. Efter 3 år hade 15 % progredierat till CIN 3 [199].

Det finns mycket få studier om aktiv exspektans av CIN 2 hos kvinnor över 25 år. I en systematisk review och metaanalys gick 50 % av CIN 2-lesionerna i regress spontant, 18% progredierade till CIN 3 eller mer inom 2 år. För kvinnor yngre än 30 år gick 60 % i regress medan 11 % progredierade. Bland mer än 3 000 kvinnor fanns bara 13 fall av stadium 1A1 (0,4 %) och två mer avancerade invasiva cancerfall (0,06 %), de flesta bland kvinnor äldre än 30 år. Författarnas slutsats är att aktiv expektans snarare än omedelbar behandling är att föredra särskilt bland yngre kvinnor. En observation i en av de ingående studierna var att kondomanvändning ökade chansen till regress av dysplasin [200]. I en svensk prospektiv studie av 127 kvinnor (25–30 år) med CIN 2 i px följdes de var sjätte månad i upp till 2 år. Partiell eller fullständig utläkning återfanns hos 72 % av kvinnorna. Utläkningen hos kvinnor med HPV 16 var 51 %, medan för 47 % av kvinnorna progredierade förändringarna till CIN 3. Non-HPV 16-positiva kvinnor läkte ut i 83 % av fallen och progredierade i 16 %. Hos de flesta kvinnorna läkte förändringarna ut eller progredierade inom 15 månader [201]. I en prospektiv randomiserad studie där aktiv exspektans jämförts med behandling ingick även äldre kvinnor. 44 % av fallen med CIN 2 gick i total regress på 12 månader med en genomsnittlig tid på 8,3 månader. 23 % progredierade till CIN 3, de flesta vid 9 månaders kontroll. Ingen progredierade till cancer på 12 månader. Kontroller gjordes med kolposkopi och cytologi var tredje månad. Alla som progredierade diagnostiserades med kolposkopi [202]. Cancerrisken för olika HPV-typer skiljer sig markant och även över åldrar, därför kan man rekommendera aktiv expektans under 30 års ålder för medelonkogena typer [109, 203].

Liksom för LSIL finns inga randomiserade studier som jämför olika kontrollintervall, vad som ska kontrolleras och hur länge man kan vänta med behandling vid persistens.

16.6 Behandling av skivepiteldysplasi

Rekommendationer

- Behandling av HSIL bör utföras inom 8 veckor efter biopsi.
- Vid behandling av TZ typ 1 bör låg excision (6–9 mm) göras. (GRADE +++)
- Vid behandling av TZ typ 2 bör excisionen göras så hög att hela lesionen tas bort mot endocervix (10–15mm). (GRADE ++++)
- Vid behandling av TZ typ 3 bör hög excision (15–25 mm) göras. (GRADE +++) Cervixabrasio bör göras.
- Endocervikalt cellprov rekommenderas inte vid excision av skivepiteldysplasi.
  Vid tveksamhet om radikalitet uppnåtts kan cervixabrasio göras eller px vid endocervikal resektionsrand tas.
- Vid dysplasi centralt med tydlig gräns mot en utbredd låggradig lesion kan man, hos kvinnor som inte avslutat sitt barnafödande, välja att resecera den höggradiga lesionen och destruera den perifera för att spara vävnad. (GRADE +)
- Vid dysplasi till resektatets rand, bör reoperation inte göras utan föregående verifikation av kvarvarande dysplasi. (GRADE +++)
- Vid kvarstående dysplasi efter behandling bör reexcision göras efter histologisk verifikation. Hysterektomi kan väljas vid kvarstående dysplasi efter upprepade behandlingar om patienten har avslutat sitt barnafödande. (GRADE +)
- Vid hysterektomi bör vagina undersökas kolposkopiskt med jodapplikation.

Målet är att avlägsna lesionen i transformationszonen helt på ett sådant sätt att bedömningen av histopatologi och radikalitet blir optimal. Singelpreparat bör eftersträvas och excision bör göras under kolposkopisk kontroll [132]. Intraoperativ kolposkopi ger signifikant minder koner utan att radikaliteten påverkas. [132, 133] Bland riskfaktorer för recidiv av dysplasi märks frånvaro av kolposkopiskt kontroll vid excisionen [204].

Excisionens längd bör vara minst 6 mm för att excidera dysplasi i kryptor. Mätningar av hur djupt ner i kryptor CIN 3 sträcker sig har visat ett medelvärde på 1 till 2 mm med maximum 5,22 mm och medelvärde + 3SD 3,80 mm [205, 206]. Ofullständig excision, särskilt vid endocervikal resektionskant, är en viktig prediktor för återkommande dysplasi [202, 207].

Vid tveksamhet om radikalitet uppnåtts kan cervixabrasio göras eller px vid endocervikal resektionsrand tas. Borstprov för cytologi från endocervix rekommenderas inte vid excision då provet ofta inte är bedömbart.

En metaanalys om kvarvarande skivepiteldysplasi efter excision visade dysplasi i 18 % när resektionsränder inte var fria och i 3 % vid fria resektionsränder [208]. Ny behandling bör därför i normalfallet inte göras utan verifikation av kvarvarande dysplasi. Kvinnor som är 50 år eller äldre och vid behandling av skivepiteldysplasi har dysplasi till endocervikal excisionskant, har i observationsstudier visat sig vara en högriskgrupp för kvarvarande och återkommande dysplasi [207, 209]. När behandlingskontroll inkluderar analys för HPV ökar sensitiviteten att upptäcka ofullständig behandling [210, 211].

Diagnostisk excision bör registreras som behandling i processregistret.

16.7 Överväganden vid hysterektomi som dysplasibehandling.

Hysterektomi på grund av dysplasi föranleds ofta av upprepat recidiv, som kan bero på att patienten är särskilt benägen att utveckla dysplasi vid persistent HPV infektion. Vid endocervikal dysplasi behöver invasivitet uteslutas varför excision bör utföras innan planerad hysterektomi. Vid invasion ska eventuellt radikal hysterektomi utföras vilket inte är möjligt av anatomiska skäl efter en enkel hysterektomi.

Vid hysterektomi bör vagina undersökas kolposkopiskt med jod för att undvika kvarvarande lesion postoperativt. Identifierade lesioner i övre vagina bör reseceras samtidigt, enklast med vaginalmanschett. En systematisk review och metaanalys visar att vaginal hysterektomi har generellt många fördelar, men är inte speciellt studerat vid hysterektomi på indikation av dysplasi [212].

Vid beslut om hysterektomi bör kvinnan informeras om att denna behandling eliminerar risken för livmoderhalscancer, men att HPV-infektion kan finnas kvar i slemhinnor med risk för senare dysplasiutveckling.

16.8 Histopatologisk adenocarcinoma in situ

Rekommendationer

- Vid AIS bör hög excision, resektionslängd minst 20 mm (GRADE ++++) med valfri metod (+++) och preparatet i ett stycke göras av erfaren operatör. Efter att excisionen gjorts bör cervixabrasio göras (++).
- Vid histopatologisk AIS krävs en excision med fria resektionsränder för att utesluta invasiv cancer. Först därefter kan man ta beslut om man ska avstå från ytterligare behandling eller om patienten ska genomgå enkel hysterektomi. Vid tveksamhet om radikalitet bör preparatet eftergranskas på MDK. (GRADE +++)
- Om HPV under uppföljning efter excision kvarstår positivt bör hysterektomi rekommenderas efter avslutat barnafödande. (GRADE ++)
- Om kvinnan har avslutat sitt barnafödande kan hysterektomi väljas även om ingen AIS fanns i resektionsrand vid excisionen. (GRADE +++)
- Behandling bör göras inom 4 veckor efter svar på histopatologisk undersökning.

AIS är svårare att identifiera kolposkopiskt än HSIL och kan finnas högt upp i cervikalkanalen. 15 % är multifokala. Resektionslängden bör vara minst 20 mm vid AIS. Cervixabrasio bör alltid göras efter att preparatet tagits ut. Detta ökar möjligheten att förutsäga risken för kvarvarande dysplasi [213]

AIS i resektionsrand är en viktig prediktor för kvarvarande dysplasi och invasiv cancer. En metaanalys från 2014 av 35 studier visar 16,5 % restdysplasi och 0,6 % invasiv cancer om AIS inte finns i resektionsrand, och 49,3 % restdysplasi och 5,9 % cancer om AIS finns i resektionsrand [214]. Efter excision återfinns AIS hos 3 % av kvinnor där AIS inte finns i resektionsrand och hos 17 % av de som har AIS i resektionsrand [214, 215].

Vid retrospektiva jämförelser mellan knivkon, laserkon och slyngexcision, ger slyngexcision signifikant högre frekvens excisioner med AIS i resektionsrand, men vid excisioner utan AIS i resektionsrand är frekvensen restdyplasi jämförbar [216]. Hos kvinnor med välavgränsad lesion som inte avslutat sitt barnafödande är hög slyngkonisering ett alternativ [217].

Vid konservativt excisionsbehandlad AIS är positivt HPV-test under uppföljning den mest signifikanta oberoende prediktorn för progress till cancer [218].

16.9 Handläggning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF) vid screeningupptäckt livmoderhalscancer

Rekommendationer:

- Vid stark klinisk misstanke om livmoderhalscancer vid gynekologisk undersökning bör kolposkopisten starta SVF.
- Cellprov med dubbelanalys samt biopsi tas, remiss för histopatologisk undersökning märks med snabbsvar enligt SVF.
- Vid kolposkopisk misstanke om mikroinvasiv cervixcancer bör snabbsvar begäras på histopatologisk undersökning av biopsi eller excisionspreparat om SVF inte startas.
- När histopatologisk undersökning på biopsi eller excisionspreparat visar invasiv livmoderhalscancer bör kolposkopisten starta SVF.

Vid stark klinisk misstanke om livmoderhalscancer vid gynekologisk undersökning eller histopatologiskt fynd av livmoderhalscancer bör kolposkopisten starta SVF. Cellprov med dubbelanalys samt biopsi tas och remissen till histopatologisk undersökning märks med snabbsvar enligt SVF. SVF-remiss utfärdas till regional enhet för gynekologisk cancer. Kvinnan ges information enligt riktlinjerna för SVF och kontaktuppgifter till kontaktsjuksköterska.

Vid kolposkopisk misstanke om mikroinvasiv cervixcancer bör snabbsvar begäras på histopatologisk undersökning av biopsi eller excisionspreparat.

När histopatologisk undersökning på biopsi eller excisionspreparat visar invasiv livmoderhalscancer bör kolposkopisten starta SVF enligt ovan.

Enligt statistik från Nationell Audit av cervixcancer diagnosticerades cirka 50 % av all livmoderhalscancer i Sverige 2018–2019 vid utredning av screeningfynd. Hos kvinnor under 35 år var 66 % av all livmoderhalscancer screeningupptäckt. Screeningupptäckt livmoderhalscancer utgjorde 85 % av de fall som behandlades fertilitetsbevarande med konisering eller trachelektomi.

Kolposkopisten bör därför ha god kunskap om det nationella vårdprogrammet för livmoderhalscancer och SVF för livmoderhalscancer (reviderat 2020). Ovanstående rekommendationer sammanfattar vad kolposkopisten bör göra enligt SVF vid välgrundad misstanke om livmoderhalscancer.

Enligt SVF bör patienten få en namngiven kontaktsjuksköterska senast i samband med att tid ges för utredning på regional enhet för gynekologisk cancer. Inremitterande gynekolog bör fungera som kontaktperson från start av SVF tills ansvaret överlämnas till regional enhet för gynekologisk cancer.

Se Standardiserat vårdförlopp livmoderhalscancer - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se)

16.10 Åtgärder för att minska per- och postoperativa komplikationer

Rekommendationer

Behandling bör ske under kolposkopisk kontroll.

- Vid excisionsbehandling kan vasopressinanalog användas i kombination med lokalanestesi för att minska risken för blödning. (GRADE ++++[19])
- Vid större excisioner kan tranexamsyra användas postoperativt för att minska blödningsrisk från sårytan. Tranexamsyra 1g x 3 i 5–21 dagar kan ges. (GRADE ++++[20])

Excisionbehandling under kolposkopisk kontroll har i en studie visat att resektatet blir mindre utan att radikaliteten med fria resektionskanter äventyras i samband med LEEP excision, dock ingick inte uppföljningsprov efter sex månader i studien [133].

En Cochrane-review från 2013 har analyserat 12 randomiserade studier om interventioner att förhindra blödning vid behandling av cervixdysplasi. Den visade att vasopressin i kombination med lokalanestesi signifikant reducerar risken för blödning som kräver sutur eller ytterligare vasopressin för hemostas. Tranexamsyra reducerar signifikant risken för sekundär, men inte primär blödning efter excisionsbehandling med kniv eller laser. Suturer minskar risken för blödning, men ökar risken för svårigheter vid uppföljning på grund av ökad risk för cervixstenos och ofullständig kolposkopi vid uppföljning. Vid biopsitagning används i första hand silvernitrat. I samband med excision kan Surgicel Fibrillar® och Spongostan anal®eller andra hemostasmedel användas.

Cervixstenos efter konisering är vanligare hos post- än premenopausala kvinnor. Det finns mycket litet underlag för rekommendationer om östrogenbehandling för att förebygga cervixstenos. Däremot underlättas

[19] Flera RCT i systematisk review
[20] Flera RCT i systematisk review

undersökning och provtagning om behandling av atrofi har påbörjats några veckor innan besöket.

16.11 Omhändertagande av excisionspreparat

I en bilaga till Nationellt vårdprogram för cervixcancer har KVAST-gruppen i gynekologisk patologi beskrivit hantering av excisionspreparat (bilaga 6 Beskrivning av preparatmätning efter excision). I första hand bör preparatet skäras upp i längsriktningen och nålas upp utvikt med snittytan mot korkplatta och epitelet uppåt. När detta i ovanliga fall inte är möjligt för tunnare preparat monteras det med epitelytan uppåt och markering med nål i avvikande färg kl. 12. Monteringsanvisningar bör stämmas av i lokal vårdkedjegrupp.

16.12 Mätning av excisionspreparat

Rekommendation

- Excisionslängd bör mätas på ofixerat preparat av operatören och rapporteras till Processregistret inom Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention. (GRADE +++[21]) (se bilaga 6 Beskrivning av preparatmätning efter excision)

Vävnad som formalinfixeras krymper och deformeras. Preparat bör mätas färskt, före formalinfixering.

Excisionslängd mätt från ektocervix till endocervikal resektionsyta är vanligt i studier. Excisionsvolym förekommer, beräknad efter mätning på konen eller mätt genom nedsänkning i vätska [210] men metoden är inte etablerad, det är osäkert om det tillför något utöver mätning av längd och det finns ingen standard för mätning. Mätning av excisionslängd relaterad till typ av transformationszon är en viktig parameter för kvalitetskontroll av överbehandling. Metoder för detta återfinns i bilaga 6 Beskrivning av preparatmätning efter excision.

16.13 Kvalitetsindikator

Mått	Målnivå	Kommentar
Re-behandlingar inom ett år.	< 5 %	Ny behandling inom ett år efter behandling för dysplasi.

[21] Starka samband i observationsstudier beträffande effekt och biverkningsrisk

KAPITEL 17

Uppföljning efter dysplasibehandling

Rekommendationer

Behandlingskontroll bör alltid utföras efter 6 månader.

Uppföljning efter behandling av cervixdysplasi:

- Cellprov med dubbelanalys 6 månader postoperativt. (GRADE ++++)
- Vid histopatologisk AIS utförs cellprov med dubbelanalys vid 6 och 18 månader efter behandling.
- Patienter som hysterektomerats med HSIL eller AIS i preparatet, eller som tidigare haft HSIL eller AIS, kontrolleras med cellprov med dubbelanalys från vaginaltoppen efter 6 månader och 5 år samt avregistreras från screeningprogrammet (GCK) (GRADE +). Ansvaret för uppföljning och avregistrering åligger opererande läkare.
- Uppföljningsproven tas lämpligen av dysplasibarnmorska.
- Behandlande läkare bör diskutera HPV-vaccination med kvinnan efter excisionsbehandling. HPV-vaccination kan rekommenderas.

Handläggning av provsvar vid behandlingskontrollen efter 6 månader vid skivepitelförändringar och vid 18 månader vid AIS hos barnmorska på gynmottagning:

- Vid negativ HPV och normal cytologi:
  Kvinnan överförs till ”kontrollfil efter behandling/utläkning”, KEB-U.
- Vid positiv HPV och normal cytologi, eller negativ HPV och ASCUS/LSILcyt:
  Kontroll med ny dubbelanalys inom ytterligare 6 månader. Vid avvikelse i andra dubbelanalysen efter behandling kallas patienten för kolposkopi.
- Vid positiv HPV och avvikande cytologi eller HPV-negativ och HSILcyt/ASC-H:
  Uppföljning med kolposkopi inom 3 månader.

Uppföljning för att finna nytillkomna förändringar:

- Patienter med behandlad eller px-verifierad HSIL/AIS överförs till KEB-U med cellprov för analys av HPV vart 3:e år inom screeningprogrammet. Kontrollerna fortsätter upp till hög ålder tills kvinnan, i samråd med provtagande barnmorska, beslutar avsluta dem.

17.1 Uppföljning för att utesluta kvarstående dysplasi

17.1.1 Utläkning av HPV-infektion efter behandling

De flesta patienter läker ut HPV-infektionen redan 3 månader efter excisionen [219]. I en systematisk översikt visade sex studier att vid uppföljning efter 6–12 månader med HPV-analys hade 2–24 % av patienterna kvarvarande eller ny HPV-infektion [220]. I fem andra studier med uppföljningstid 24–36 månader efter behandling hade 5–21 % HPV vid provtagning (195). Vid negativ HPV-analys har studier visat ett negativt prediktivt värde för cytologisk CIN 2+ inom 36 månader på 99 % [221, 222]. I en svensk uppföljningsstudie hade 65 % ingen detekterbar HPV vid 6 månaders uppföljning, och vid 36 månader efter behandling hade 9,9 % (25 av 253) kvarstående HPV men ingen uppvisade CIN 2+ [223].

17.1.2 Behandlingskontroll – Uppföljning med analys för HPV och cytologi 6 månader efter behandling för HSIL, och 6 och 18 månader efter behandling för AIS

En systematisk sammanfattning visade att kvinnor som behandlats för cervixdysplasi med HPV-negativa uppföljningsprov hade en risk för CIN 2+ på 1,4 % (95 % Cl = 0,9 %–2,1 %) i senare uppföljning. Kvinnor med negativ dubbelanalys med HPV och cytologi i uppföljningsprov löper en något ytterligare mindre risk om 0,68 % (95 % Cl = 0,2%–2,0%), och vid enbart negativt cytologiresultat utan HPV-analys var risken vid senare uppföljning 2,5–% (95 % Cl = 1,4%–4,5%) [224]. Negativ HPV-analys efter behandling ger minskad risk för att ny dysplasi utvecklas i upp till 10 år. [225-228]. För att upptäcka kvarstående adenocarcinoma in situ är HPV-analys den känsligaste metoden [229]. Efter en excision på grund av HSIL/AIS i ett amerikanskt material var den beräknade 5-årsrisken för höggradig dysplasi eller AIS med en

negativ HPV-analys 3,7 %, och med negativ HPV och cytologisk analys 2,4 % [230]. Med två negativa HPV-analyser inom 5 år var risken för höggradig dysplasi efter behandlad HSIL/AIS 2,7 % inom 5 år [230].

I brittiska riktlinjer [231] rekommenderas HPV-analys tidigast 6 månader efter behandling och vid positiv HPV-analys, reflexcytologi. Amerikanska ASCCP rekommenderar HPV-analys eller HPV plus cytologisk analys efter 6 månader och Australiens rekommendationer är dubbelanalys (HPV + cytologi) efter 12 månader [232].

Den sammanvägda bedömningen är att om behandlingskontrollen vid sex månader efter behandling av HSIL visar negativ HPV-analys och cytologi kan patienten återgå till screeningprogrammet i Kontrollfil efter behandling eller utläkning (KEB-U), vilket innebär kallelse till gynekologiskt cellprov vart 3:e år för kontroll. Eftersom det i internationella uppföljningsstudier av körtelcellsdysplasier (AIS i konpreparatet) saknas tillräckligt med uppföljningsdata rekommenderas även kontroll vid 18 månader efter excisionsbehandling innan kvinnan överförs till KEB-U. Behandlande läkare ansvarar för att uppföljningen av AIS sker vid 6 respektive 18 månader. Vid kontrollerna utförs cellprov med dubbelanalys. Eftersom det ännu inte finns tillräckligt med data om HPV-självprovtagning från vagina bör behandlingskontroll provtagning inom KEB-U ske med prov från cervix. Risken för att därefter inte hitta HSIL eller AIS med upprepade HPV-analyser vart 3:e år enligt kallelse via KEB-U anses vara mycket låg.

17.1.3 Uppföljning av avvikande provsvar vid behandlingskontroll(erna)

Det finns inga data för behandlad CIN 2+ med HPV-positivitet med normal cytologi. I en obehandlad population är risken för histologisk CIN 3+ 12 månader efter HPV-positivitet och normal cytologi estimerad till 0,08–4,1 % [233, 234]. Med ökande ålder ökar risken för cervixcancer hos kvinnor med persisterande HPV-infektion [235]. I en långtidsuppföljning av 165 kvinnor 60–65 år med normal cytologi med positiv HPV DNA i luminexanalys och negativ HPV mRNA-analys uppvisade ingen kvinna cytologisk avvikelse i upp till 5 år efter ursprungsprov [236] Däremot uppstod histopatologisk dysplasi bland 10 av 103 kvinnor med både positiv mRNA och DNA-analys inom 5 år.

En tidigare svensk studie har visat på en ökad risk för livmoderhalscancer efter behandling av histologisk HSIL i upp till 25 år efter behandling, speciellt hos kvinnor över 70 år. Vid tiden för studien var dock endast cytologisk

uppföljning möjlig, varför upprepade HPV-analyser inte kunde användas i uppföljningen och screening i Sverige avslutades vid 60 års ålder [34]. Risken att utveckla HSIL+ inom 10 år har visats vara 3,6 % (95 % CI 1,1–10,7 %) efter behandling av HSIL/AIS, om cellprov med dubbelanalys har använts vid behandlingskontrollen. Risken för cancer inom 10 år var då noll (95 % CI 0,0–5,3 %) [237]. Vid jämförelse mellan fem olika HPV-analysmetoder visade alla HPV-analysmetoderna liksom cytologi 100 % sensitivitet för att upptäcka kvarstående CIN 3 efter behandling [238].

Kvinnor med persisterande HPV-positivitet med normal cytologi vid behandlingskontrollen bör kallas igen till cellprov med HPV-analys, och reflexcytologi vid positiv HPV-analys, inom 6 månader (det vill säga 12 månader efter behandling). Kvinnor med ASCUS/LSILcyt och HPV-negativitet bör också kallas igen till dubbelanalys inom 6 månader. Vid persisterande HPV-positivitet vid 12 månader bör kvinnan kallas till kolposkopi inom 3 månader.

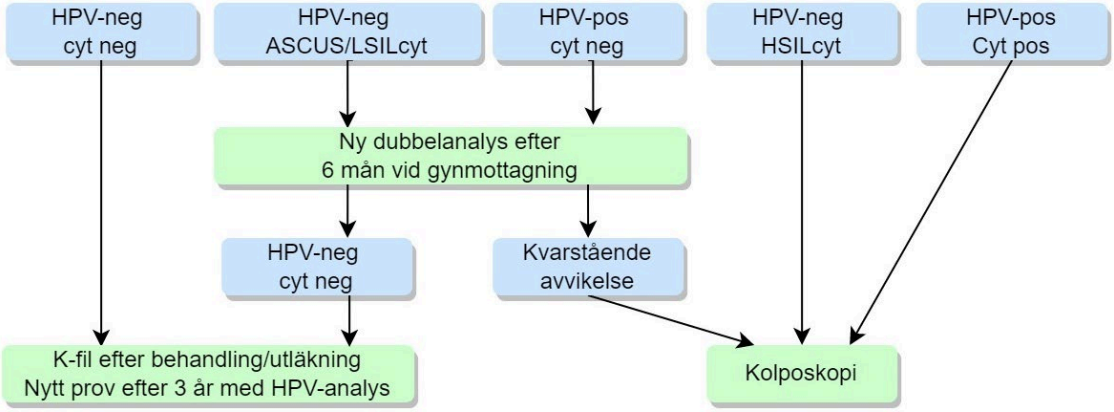
Kvinnor med persisterande HPV-positivitet med cytologiska avvikelser vid kontrollen 6 månader efter behandling, samt kvinnor med HPV-negativ HSILcyt/ASC-H, bör kallas igen till kolposkopi inom 3 månader.

Kontroller bör göras vid 6 och 18 månader efter AIS. Kvinnor med en avvikelse vid 6 månader bör kallas igen till kolposkopi inom 3 månader.

Det finns inga studier som anger vad som bör utföras vid uppföljande kolposkopi efter behandling med cytologiska avvikelser och/eller persisterande HPV, utan gynekologen måste avgöra vad som är lämpligt. Nytt cellprov med dubbelanalys, kolposkopi med biopsier från suspekta områden och eventuell cervixabrasio vid indikation kan rekommenderas. Vidare uppföljning och/eller behandling får bedömas utifrån svar på HPV, cytologi och histopatologisk undersökning.

Flödesschema 6

Uppföljning vid gynmottagning av avvikande prov efter behandling (behandlingskontroll) samt uppföljning vid gynmottagning efter remiss från KEB-U. Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Se kapitel 17 Uppföljning efter dysplasibehandling.



17.2 Uppföljning i kontrollfil efter behandling (KEB-U)

Patienter med biopsiverifierad, konstaterad eller behandlad HSIL och AIS remitteras till KEB-U. Detta innebär uppföljning vart 3:e år enligt KEB-U med analys av HPV och reflexcytologi vid positiv HPV. Kontrollerna fortsätter upp till hög ålder tills kvinnan, i samråd med provtagande barnmorska eller läkare, beslutar avsluta dem. Ingen generell övre åldersgräns för deltagande i KEB fastställs i detta vårdprogram, eftersom mer kunskap behövs om en eventuell övre åldersgräns.

Förändringar upptäckta under de första två åren efter behandlingen betraktas generellt som kvarstående HPV-infektion. Kvinnor som en gång haft höggradig dysplasi har under resten av livet en ökad risk att utveckla ny cervixdysplasi. Incidens och dödlighet i livmoderhalscancer ökar när kvinnor blir äldre [34, 228, 239]. Dessa data baseras på studier innan HPV-analys introducerades, och det finns inga långtidsdata som är längre än 10 år hos kvinnor med upprepade HPV-negativa prover efter behandlad cervixdysplasi.

I en dansk uppföljningsstudie med enbart HPV-analys har man funnit att risken för CIN 2+ vid negativ HPV-analys efter behandling vid 3, 5 och 10 år var 0,7 %, 0,9 % och 5,7 %, vilket är samma risk som hos obehandlade HPV-negativa kvinnor i upp till 5 år [240]. Om cytologi adderades vid första uppföljningsprovet, och cytologin var normal, var det inte någon minskad risk för förnyad utveckling av CIN 2+, talande för att negativ HPV-analys är tillräckligt som prov vid uppföljning efter behandling.

Vid positiv HPV och cytologisk avvikelse remitteras kvinnan till gynmottagning för uppföljning med kolposkopi. Vid positiv HPV och negativ cytologi, remitteras kvinnan till gynekologimottning för upprepad provtagning inom 6 månader hos barnmorska. Om resultatet visar persisterande HPV, oavsett cytologiskt resultat, görs kolposkopi inom 3 månader.

Vissa kvinnor utvecklar med tiden stenos, vilket omöjliggör endocervikal provtagning. En uppföljningsplan bör upprättas för dessa. I många fall avstår man från endocervikal provtagning om HPV-analysen är negativ och nöjer sig med prov från portio. Hysterektomi på grund av provtagningssvårigheter är ytterst sällan motiverat.

17.3 Uppföljning efter hysterektomi

Hysterektomi på grund av persisterande HPV-infektion med dysplasi har oftast föregåtts av upprepade dysplasibehandlingar. Operatören bör utföra kolposkopi peroperativt för att säkerställa att man får bort hela lesionen med marginal, samt ha förvissat sig om att lesionen inte kräver ytterligare kirurgi.

Kvinnor som genomgått hysterektomi som behandling för höggradig dysplasi har en något ökad risk för framtida insjuknande i vaginalcancer [241]. Kvinnor som tidigare haft CIN 3 och hysterektomeras har en förhöjd livstiddsrisk för vaginalcancer som understiger 1 %. Kvinnor som hysterektomeras med histopatologisk dysplasi i cervix har en livstidsrisk för vaginalcancer upp till 70 års ålder som är cirka 1 % och 3 % upp till 85 år. Kvinnor som hysterektomerats som behandling för höggradig dysplasi och kvinnor som tidigare haft CIN 3 har en förhöjd risk för vaginal cancer inom 5 år jämfört med kvinnor som hysterektomerats på benign indikation (relativa risken 87,7 (95 % CI 55.2–139.1) respektive 7,17 (95 % CI 3,85–13,3)) [241].

Behandlingskontroll med cellprov från vaginaltoppen med dubbelanalys, är motiverat för kvinnor som hysterektomerats på indikationen dysplasi. Behandlingskontroll rekommenderas ske 6 månader och 5 år efter hysterektomin.

Ansvaret för att HPV-provtagning sker efter 6 månader och 5 år åligger kliniken som utfört hysterektomin. Provet kan tas av dysplasibarnmorska eller läkare. Alla totalt hysterektomerade bör avregistreras från screeningprogrammet (GCK) direkt efter ingreppet. Regional rutin för avregistrering och uppföljande provtagning bör säkerställas.

Vid kvarstående HPV-infektion i vaginaltoppen efter hysterektomi finns det inga säkra data om hur handläggningen bör ske. Risken för utveckling av vaginalcancer bedöms som låg. Vårdprogramgruppen rekommenderar att även ett prov från vagina tas med HPV analys efter 5 år i enlighet med tidigare vårdprogram till dess att ytterligare kunskap införskaffats avseende risken för vaginalcancer efter hysterektomi som utförts på indikationen cervixdysplasi. Handläggningen av HPV positivt prov får ske individuellt.

17.4 HPV-vaccination efter behandling

Det finns flera publikationer och en metaanalys som visar att HPV-vaccination efter excision avsevärt minskar risken för förnyade cellförändringar. Hos vaccinerade kvinnor under 25 år var relativa risken för ny HSIL 0,47 (95 % -CI 0,28–0,80) och kvinnor i högre ålder var relativa risken 0,52 (95 % -CI 0,41–0,65). Resultaten för HPV 16 eller 18-positiv CIN 2+ visade en riskreduktion till 0,37 (95 % KI 0,17–0,80) [242]. Det finns ytterligare två metaanalyser som visar en signifikant minskning för upprepad dysplasi (RR 0,4 med cirka 4 000 inkluderade vaccinerade kvinnor) efter HPV vaccination [243, 244]. Dessa metaanalyser inkluderar i princip samma grundstudier och därför är slutsatserna likartade.

Vaccination är profylaktisk mot andra HPV-typer och inte terapeutisk. Optimala tidpunkten för HPV-vaccination är oklar. HPV-vaccin ingår inte i den nationella läkemedelssubventionen utan fullt pris måste betalas av kvinnan förutom i några regioner som delvis subventionerat HPV-vaccin även utanför det nationella barnvaccinationsprogrammet.

Kvinnor som behandlats för HSIL bör informeras om ovanstående resultat. HPV-vaccination kan rekommenderas som skydd mot återkommande dysplasi efter behandling. Detta för att undvika ytterligare excisionsbehandling som vid graviditet kan leda till förtidsbörd.

KAPITEL 18

Screening, utredning, behandling och uppföljning av särskilda grupper

18.1 Gravida kvinnor

Rekommendation

- Vid första besöket i mödrahälsovården bör barnmorskan undersöka när föregående prov togs och erbjuda provtagning om det är mindre än 6 månader till nästa provtagning, eller om kvinnan inte har deltagit på länge och har uppnått screeningåldern. (GRADE +++)
- Provtagningen bör ske i tidig graviditet så att eventuell utredning kan ske i graviditetsvecka 13–14. Cellprov för screening kan dock i utföras även senare under graviditeten om det av någon anledning inte har tagits.
- Om excisionsbehandling av HSIL/AIS behöver göras under graviditeten bör detta ske i första trimestern av en gynekolog med särskilt kunnande om handläggning av gravida med dysplasi.
- För uteslutande av cancer kan slyngbiopsier göras upp till vecka 26 och efter vecka 26 kan riktade biopser tas.

Cervixcancer är en av de vanligaste maligniteterna under graviditet och vid tidig upptäckt är både dysplasier och cancer behandlingsbara oftast med bevarande av fertiliteten [245]. Graviditet påskyndar inte utveckling av cervixdysplasi till cancer. Målet med utredning av avvikande prov under graviditet är att utesluta cancer och identifiera höggradiga lesioner, som behöver behandlas.

18.1.1 Utredning av avvikelser i screeningen diagnosticerade strax innan graviditet

Kvinnor som väntar på utredning av avvikelser i screeningen diagnosticerade strax innan graviditet bör utredas i graviditetsvecka 13–14, då detta är optimal tidpunkt för kolposkopisk undersökning.

Om excisionsbehandling behöver göras under graviditeten bör detta ske i första trimestern av en gynekolog med särskilt kunnande om handläggning av gravida med dysplasi.

Om kvinnan kontrolleras för dysplasi där man valt att exspektera, bör man i tidig graviditet lägga upp en vårdplan för när kontroll bör ske. Bedömning avseende handläggning bör göras av en kolposkopist med kunskap och erfarenhet om utredning av gravida.

Om kvinnan månaderna innan graviditeten genomgått excision bör första postoperativa kontrollen göras 4–6 månader postoperativt, även om hon är gravid. Ytterligare kontroll i graviditetsvecka 28 kan bli aktuell om höggradig restdysplasi föreligger.

Risken för missfall ökar om kvinnan blir gravid inom ett år efter excisionsbehandling och risken för prematurbörd och låg födelsevikt ökar om kvinnan föder barn inom ett år efter behandling där excisionlängd varit ≥ 1 cm [246, 247].

18.1.2 Screeningprov inom mödrahälsovården

Prov bör tas vid första besöket i mödrahälsovården. Tidpunkten för senaste cellprov bör alltid kontrolleras av barnmorskan vid inskrivning i mödrahälsovården för att identifiera de kvinnor som bör erbjudas provtagning [245, 248, 249]. Mödrahälsovården representerar en chans till att nå underscreenade kvinnor samt kvinnor som ska erbjudas screening inom de kommande 6 månaderna. Provtagningen bör ske i tidig graviditet så att eventuell utredning kan ske i graviditetsvecka 13–14. Cellprov bör tas även om inskrivning sker i andra eller tredje trimestern. Barnmorskan bör informera kvinnor om värdet av att ta cellprov och regioner kan använda sig av nationell informationsblad om cellprovtagning under graviditet.

På cellprovsremissen ska anges att kvinnan är gravid. Provet ska analyseras skyndsamt på laboratoriet och rutiner för detta bör upprättas. Vid obedömbart cellprov bör nytt prov tas skyndsamt.

Om kvinnan har varit aktuell för screening men provet inte togs under graviditeten bör prov tas i samband med efterkontrollen i mödrahälsovården, när avslaget slutat, cirka 6–8 veckor efter förlossningen [250, 251] .

Vid inskrivningen bör barnmorskan fråga om kvinnan är under utredning eller uppföljning av cervixdysplasi. Kvinnan bör då kontakta aktuell gynmottagning för vidare utredning med hänsyn till graviditeten.

18.1.3 Utredning vid blödning och symtom under och i nära anslutning till graviditet

Vid vaginal blödning där man uteslutit obstetrisk orsak bör cellprov med dubbelanalys tas och skickas som prioriterat prov eller snabbsvar. Om HPV-analysen är positiv och/eller kvinnan har cytologisk atypi görs kolposkopi och eventuell px. Vid upprepad blödning bör kvinnan kolposkoperas även vid negativt HPV-test för att utesluta cervixförändringar [249, 252].

Makroskopiska tumörsuspekta cervixförändringar ska utredas skyndsamt, med cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och riktade cervixbiopsier [249, 252].

18.1.4 Initial utredning av avvikande cellprov under graviditet

Rekommendationer

- Prover bör analyseras som prioriterat prov på laboratoriet, förslagsvis med snabbsvar.
- Utredning bör göras av kolposkopist med vana och kunskap att utreda gravida. Optimal tidpunkt är graviditetsvecka 13–14. (GRADE ++[22])
- Alla avvikelser som upptäcks under graviditet bör utredas skyndsamt, både nytillkomma och avvikelser upptäckta via prover tagna inom KEB-U och K-fil-HPV.
- Swedescore rekommenderas vid kolposkopisk utredning. (GRADE +++[23])
- Biopsi med kolposkopiskt riktade px samt slyngbiopsi innebär liten risk för blödning och graviditetskomplikationer.
- Slyngexcision eller slyngbiopsi bör göras vid misstanke om cancer upp till vecka 26. Senare under graviditeten tas multipla px. (GRADE +++[24])
- Cervixabrasio bör inte utföras under graviditet.

[22] Observationsstudier
[23] Flera observationsstudier med stark effekt
[24] Flera tydliga observationsstudier

Syftet med utredningen är att utesluta cancer och identifiera höggradiga förändringar som behöver behandlas under graviditeten. Kvinnan bör få information om att utredning för gravida sker skyndsamt för att utredning och behandling bör ske i tidig graviditet. All utredning bör utföras på en gynmottning och av en van kolposkopist med kunskap och erfarenhet av utredning av gravida med avvikande cellprov och dysplasi [245, 248, 253]. Prover bör analyseras som prioriterat prov eller snabbsvar på laboratoriet, förslagsvis med akutmärkning.

Alla avvikelser som upptäcks under graviditet bör utredas skyndsamt, både nytillkomma och avvikelser upptäckta via prover tagna inom KEB-U och K-fil HPV. HPV-infektion i sig och dysplasi har i studier visat en ökad risk för prematurbörd [254, 255].

Optimal tidpunkt för utredning är i tidig andra trimester i graviditetsvecka 13–14. Vid denna tidpunkt har evertering av körtelepitelet ofta skett, vilket ger goda förutsättningar för att kolposkopin blir fullständig [256, 257].

Vid kolposkopi av gravida bedöms samma variabler som hos icke-gravida. Vid kolposkopiska avvikelser är PAD från biopsier stöd för fortsatt handläggning [258-261]. Kolposkopiundersökningen är ofta svårare än hos icke-gravida eftersom livmoderhalsens utseende förändras under graviditeten, med ökad förekomst av omogen metaplasi, evertering av körtelepitel, decidualisering, ökad vaskularitet, ökat ödem i stromat samt hypertrofi av cervix. Dessa normala förändringar gör det svårt att kolposkopiskt skilja normalt cervixepitel från atypiskt epitel och mikroinvasiv cancer samt ibland även invasiv cancer.

Kolposkopiscoringsystemet Swedescore bör användas. Även om vårdprogrammet rekommenderar biopsier vid normal kolposkopi hos icke-gravida, finns stöd för att inga biopsier behöver tas vid gravititet och scoringpoäng ≤ 4. Vid scoringpoäng 5–7 bör enstaka biopsier tas [259]. Vid scoringpoäng ≥ 8 bör multipla biopsier tas, alternativt slyngbiopsier (se nedan). Lesionens storlek, kanter och yta samt förekomst av patologiska kärl är de viktigaste parametrarna för prediktion av höggradig skivepiteldysplasi [259].

Inga studier har visat att utredning med cellprov eller riktade biopsier med tång eller liten diatermislynga under graviditet skulle vara skadligt för kvinnan eller fostret [260, 262].Vid px-tagning i tredje trimestern bör man beakta den ökade blödningsrisken.

Blödning vid biopsitagning kan stillas med silvernitrat [263], järnklorid, surgicel eller fibrillar, eller spongostan, och vid behov kan en vaginal tamponad

användas. Vid excision och slyngbiopsi kan blödningar förebyggas om man ger injektion intravenöst med tranexamsyra i samband med ingreppet [264, 265]. Man kan även överväga att ge tranexamsyra peroralt cirka fem–sju dagar postoperativt. Ingreppen bör göras i lokalanestesi med adrenalininnehållande anestetikum för god hemostas.

Excision under graviditet är endast indicerad vid misstanke om cancer, och bör undvikas på grund av ökad risk för missfall, prematurbörd samt stora blödningar [266, 267],[268]. Slyngexcision kan utföras i första trimestern om det föreligger höggradig dysplasi med en kolposkopibild som inger misstanke om att cancer kan utvecklas under graviditeten, exempelvis vid Swedescore 8 [268]. Cervixabrasio bör inte utföras under graviditet. Ett skäl till att excisionsbehandling bör undvikas under graviditet är att mindre lesioner med skivepiteldysplasi, även höggradig, kan gå i regress efter förlossningen [262, 269, 270].

Vid misstanke om cancer bör diskussion föras med gynekologisk tumörkirurg och obstetriker vid multidisciplinär konferens inför diagnostisk provtagning [260, 262]. Utvidgad provtagning i tredje trimestern med ett flertal px eller slyngbiopsi bör göras på operationsavdelning med beredskap på grund av ökad blödningsbenägenhet. Excision bör utföras endast vid misstanke om cancer upp till graviditetsvecka 26. Efter vecka 26 är det lämpligt att endast riktade px tas för att utesluta cancer.

18.1.5 Fortsatt uppföljning under graviditet

Rekommendation

- Vid höggradig skivepiteldysplasi, körtelcellstypi och AIS bör uppföljning ske i graviditetsvecka 26–28 med cellprov med dubbelanalys och kolposkopi. (GRADE ++[25])

Det finns ingen konsensus i litteraturen om hur uppföljning bör ske under graviditet. Uppföljning med cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och palpation av livmoderhalsen bör göras i graviditetsvecka 26–28. Biopsi behöver inte utföras om Swedescore är oförändrat och det inte föreligger misstanke om utveckling av cancer kolposkopiskt och/eller palpatoriskt. Syftet med bedömningen är att, vid en tidpunkt under graviditeten då sectio är möjlig, utesluta progress till cancer. Vid besöket i graviditetsvecka 26–28 bör uppföljning efter förlossning planeras till 6–8 veckor post partum. Låggradig

[25] Observationsstudier

dysplasi upptäckt under graviditet behöver inte följas upp under graviditeten, men bör kontrolleras inom 6–12 månader post partum.

Samtliga kontroller av höggradiga förändringar under graviditet samt post partum bör göras på samma klinik och av en kolposkopist med kunskap och erfarenhet av utredning av gravida.

18.1.6 Adenocarcinoma in situ och körtelcellsförändringar under graviditet

Handläggning av AIS och körtelcellsförändringar

Kvinnor med körtelcellsförändringar bör utredas med kolposkopi, px, slyngbiopsi eller slyngexcision som vid skivepiteldysplasi [271, 272].

Adenocarcinoma in situ (AIS) och körtelcellsförändringar är relativt ovanligt under graviditet. Kvinnor med AIS i px bör skyndsamt utredas och man kan överväga excision eller slyngbiopsi för att utesluta cancer i graviditetsvecka 14–19 [271, 273-275]

Naturalförloppet för utveckling till cancer kan vara snabbare vid AIS. Kontroll med cellprov med dubbelanalys och kolposkopi görs i graviditetsvecka 26–28 för att utesluta progress till cancer [271, 275].

18.1.7 Livmoderhalscancer under graviditet

När livmoderhalscancer diagnostiseras under graviditet övergår ansvaret till Regional enhet för gynekologisk cancer. Kvinnan ska utan dröjsmål remitteras till specialistklinik och handläggas enligt standardiserat vårdförlopp (SVF, se avsnitt 16.8). Vid misstanke om cancer bör kvinnan sectioförlösas efter diskussion på MDK inkluderande tumörkirurg, gynonkolog, obstetriker, radiolog, patolog och neonatolog. Lämplig tidpunkt för sectio är vanligtvis i vecka 34–35. Vaginal förlossning är kontraindicerad vid cervixcancer på grund av risk för spridning samt överföring av tumörceller till fostret (Se NVP Cervixcancer kapitel 11) + [276, 277].

18.1.8 Dysplasiuppföljning efter förlossning

Rekommendation

- Vid HSIL/AIS under graviditet bör cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och biopsi ske 6–8 veckor efter förlossningen för att utesluta progress till cancer.
- Vid LSIL under graviditet bör cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och biopsi ske 6–12 månader efter förlossningen. Uppföljning kan ske tidigare beroende på HPV-typ.
- Planering när eventuell behandling bör utföras vid persistens av eller progress till HSIL görs efter undersökningen. Förbehandling med lokalt östrogen inför kolposkopin behövs som regel inte. (GRADE +++)

18.1.8.1 Vid skivepiteldysplasi

En sammanfattande bedömning av HPV-genotyp, dysplasigrad, kolposkopiska fynd och utveckling av dysplasi under graviditet bör göras vid besöket post partum och därefter ställningstagande till behandling alternativt expectans [248, 249, 253, 278-281].

HSIL under graviditet bör kontrolleras 6–8 veckor efter förlossningen med cellprov med dubbeltest, kolposkopi och eventuell px [259, 262]. Erfarenhetsmässigt är optimal tidpunkt för behandling 12–16 veckor, och tidigast 6 veckor post partum.

LSIL under graviditet bör bedömas med cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och eventuell biopsi 6–12 månader efter förlossningen.

18.1.8.2 Vid körtelcellsatypi och AIS

Kontroll bör utföras 6 veckor post partum, och behandling planeras efter utfallet av undersökningen. Vid behandling bör cervixabrasio utföras.

18.2 Kvinnor med immunsuppression

Rekommendationer

- Bedömning av immunsupprimerade kvinnor med dysplasi bör hanteras av gynekolog med särskild kompetens, på gynmottagning med särskild kompetens inom området. Samverkan med behandlande läkare för grundsjukdomen, till exempel infektionsläkare eller reumatolog, bör ske.
- Läkare som behandlar kvinnor med sjukdomar där immunhämmande behandling ska sättas in bör remittera frågan om screening och HPV-vaccination till gynmottagning.

Kvinnor med nedsatt immunförsvar på grund av infektion med humant immunbristvirus (hiv), kontinuerlig immunsuppressiv behandling, till exempel i samband med transplantation, SLE eller andra orsaker, löper ökad risk att utveckla dysplasi och cervixcancer. Dessa kvinnor bör undersökas och kontrolleras hos en gynekolog med vana att handlägga kvinnor med dessa tillstånd.

Det är vanligt med multicentrisk och multifokal dysplasi, det vill säga i cervix, vagina, vulva, perinealt och peri- eller intraanalt.

Behandlingen av dysplasin och uppföljningsplanen får ofta individualiseras. Ett samarbete med de läkare som behandlar kvinnans grundsjukdom är viktig så att kvinnans immunförsvar kan optimeras [282].

18.2.1 Kvinnor som lever med hiv

Samspelet mellan de två virusinfektionerna hiv och HPV är föremål för stort studieintresse. Sedan decennier är det känt att förekomst av hiv-infektion, framför allt med påverkan på immunförsvaret, mätt i låga CD 4-tal, resulterar i ett ökat antal HPV-infektioner och ökad risk för HPV-relaterade sjukdomar [283]. Infektion med hiv ökar risken för persistens av HPV-infektion och dysplasi, försvårar utläkning, medverkar till svårigheter att framgångsrikt behandla cervixdysplasi och ökar risken för HPV-relaterad genital cancer framför allt i cervix. Hos kvinnor som lever med hiv förekommer ofta HPV-genotyper som inte täcks av nuvarande HPV-vacciner [284].

Mekanismen bakom hiv-infektionens effekt på immunsystemet är till stora delar okänd. Det spekuleras i att immunsystemet har större betydelse under vissa steg i cancerutvecklingen. Man har föreslagit att immunsvaret är viktigt i kontrollen av HPV-replikation och utveckling av tidiga stadier som LSIL/CIN 1. Persistens av och progressionen från HSIL/CIN 3 till cancer antas bero mer

på cellulära genetiska förändringar [285]. Detta skulle kunna vara en möjlig förklaring till att HPV-relaterade cancrar fortfarande efter decennier av antiviral behandling av hiv-infekterade individer är lika vanligt som innan behandlingen introducerades i mitten av 1990-talet.

Redan 1993 blev cervixdysplasi ett AIDS-relaterat tillstånd och cervixcancer en AIDS-definierande diagnos enligt amerikanska smittskyddsenheten CDC. En metaanalys publicerad 2014 anger att antalet fall av cervixdysplasi hos hiv-positiva kvinnor varierar från 4,9–21,1/100 kvinnoår. Jämfört med hiv-negativa kvinnor är incidensen av cervixdysplasi i median 3 gånger så hög [286]. En nyligen genomförd registerstudie med svenska data visar att hiv-infekterade kvinnor har 9 gånger ökad risk för höggradiga cellförändringar (HSIL/CIN 2+) [287]. Risken för cervixdysplasi och livmoderhalscancer ökar med låga CD 4-tal [285, 288-290].

Multipla infektioner med olika HPV-typer, både högrisktyper (hrHPV) och lågrisktyper (lrHPV), återfinns hos hiv-positiva kvinnor och prevalensen ökar med ökande immunsuppression och högre dysplasigrad [291-293].

Vanligaste HPV-typen bland kvinnor som lever med hiv är HPV 16, medan HPV 50, och 59 rapporteras i större utsträckning bland kvinnor med hiv i Afrika, Nordamerika och Europa. I en svensk populationsbaserad registerstudie dominerade HPV 16 och 35 bland de kvinnor som fick recidiv efter behandling [284]. I en svensk studie fann man att kvinnor som lever med hiv och som kommer från sydöstra regionen i Asien har högst risk att utveckla CIN 3 [283].

Studier av den antiretrovirala behandlingens (ART) effekt på utvecklingen av dysplasi hos hiv-infekterade har uppvisat blandade resultat. Trots att introduktionen av ART i mitten av 1990-talet har haft förvånansvärt liten effekt på incidensen av livmoderhalscancer så har flera studier visat att effektiv ART med god compliance minskar incidensen av HPV-infektioner och cervixdysplasier [291-293]. En amerikansk studie visade att flertalet patienter som startade med ART hade färre dysplasier efter behandlingsstarten än innan [292]. I en europeisk studie läkte de flesta kvinnor som startade med ART ut sina dysplasier och fick högre CD 4-tal, men hos ett flertal med CIN 2 och CIN 3 kvarstod förändringarna [294]. Tidig start med ART ger sannolikt kvinnan bättre förutsättningar att hantera HPV-relaterade sjukdomar [287].

Möjligen förklaras den begränsade effekten på incidensen av livmoderhalscancer under ART-epoken delvis av förlängd livslängd [295].

18.2.1.1 Screening av kvinnor som lever med hiv

Rekommendationer

- Initial cellprovscreening för kvinnor som lever med hiv bör ske på gynmottagning med särskild kompetens. En plan för fortsatt screening eller utökad kontroll bör upprättas.
- Kvinnor som lever med hiv bör screenas vart tredje år mellan 23–64 (70) år.
- Vid välkontrollerad HIV-infektion och normal dubbelanalys kan fortsatt screening ske hos dysplasibarnmorska på gynmottagning som utreder dysplasi.
- Vid avvikelse i prov remitteras kvinnan till gynekolog med särskild kompetens inom området
- Vissa riskfaktorer kan göra att kvinnan bör screenas tätare, vilket sker på gynmottagning med särskild kompetens.

Kvinnor som lever med hiv har oftare multipla HPV-infektioner, HPV-persistens och CIN 2+, samt svarar sämre på behandling än icke hiv-infekterade. Screening för livmoderhalscancer av dessa kvinnor har därför under lång tid rekommenderats ske 1–2 gånger per år på en mottagning särskilt inriktad på denna patientgrupp, oftast på kvinnoklinik. Man har då kunnat se en minskad incidens av CIN 3.

Flera studier föreslår att kvinnor med välkontrollerad hiv-infektion som har HPV- och cytologinegativa resultat vid första undersökningen kan screenas vart tredje år [282, 296-298].

Erfarenheter från Danmark visar att endast 29–46 % av hiv-positiva kvinnor följde råden om årlig screening [299]. Hur deltagandet i screeningen ser ut för hiv-infekterade kvinnor i Sverige är idag inte känt, men registerstudier pågår. Det är rimligt att screening och kontroll sker på gynmottagning med särskild kunskap om hiv och i nära samarbete med kvinnoklinik och den behandlande infektionskliniken.

Brittiska riktlinjer från 2014 rekommenderar att screening för kvinnor som lever med hiv sker inom samma åldrar som för hiv-negativa [300, 301].

18.2.1.2 Utredning

Rekommendationer

All utredning sker på gynmottagning med särskild kompetens och erfarenhet.

- Kvinnor som lever med hiv med atypiskt cellprov bör utredas enligt detta vårdprogram.
- Vid cellprov som är positivt för högonkogen HPV (16, 18, 45) bör kolposkopi oavsett cytologi utföras.
- Kolposkopisten bör vara särskilt uppmärksam på eventuella multifokala förändringar.
- Vid cellprov som är positivt för medelhög eller lågonkogen HPV och negativ cytologi sker kontroll efter ett år med dubbelanalys hos dysplasibarnmorska eller dysplasisjuksköterska. Vid persistens efter 1 år remiss för kolposkopi.

18.2.1.2.1 HPV-positiv och cytologisk avvikelse eller HPV-positiv och högonkogen (16, 18, 45) och normal cytologi

Utredning av atypi sker enligt vårdprogrammet, men vid HPV högonkogen (16, 18, 45) och normal cytologi bör kolopskopi inom 3 månader ske vid första tillfället. Detta på grund av hög risk för att utveckla CIN 2+ (5-årig kumulativ risk 29 %) [282].

Särskild uppmärksamhet bör riktas mot vagina, vulva, perineum och området kring anus eftersom multifokala förändringar är vanliga [302].

18.2.1.2.2 HPV-positiv för medel- eller lågonkogen HPV och benign cytologi

Nytt cellprov hos dysplasibarnmorska efter ett år. Om persistens efter ett år remitteras kvinnan till kolposkopi på gynmottagning med särskild kompetens [282].

18.2.1.3 Handläggning och behandling

Rekommendationer

- All utredning sker på gynmottagning med särskild kompetens.
- Samråd med behandlande infektionsläkare rekommenderas för ställningstagande till hur fortsatt antiretroviral behandling (ART) ska utformas.
- HSIL utreds och behandlas enligt vårdprogram.

- Vid LSIL förordas aktiv exspektans. Nytt cellprov med dubbelanalys och kolposkopi efter ett år, därefter årligen. Ställningstagande till behandling efter individuell bedömning.

Sedvanlig kirurgisk behandling av dysplasi hos kvinnor med hiv har inte samma behandlande effekt som hos hiv-negativa. Återfallsrisken och persistensen av dysplasi har rapporterats vara högre. Kvinnor behandlade för HSIL/CIN 2+ med CD 4 tal < 200 celler/µl, eller förekomst av HPV under uppföljningen, hade oftare återfall av dysplasi, och då vanligtvis LSIL/CIN 1 (249). Dysplasi i resektionsränder och låga CD 4-tal ökade risken för återfall i en studie från Sydafrika där nästan hälften av kvinnorna hade kvarstående dysplasi efter behandling med LLETZ [303]. En finsk studie hade låg förekomst av återfall, 14 %. Här var högre virusmängd i serumprovet och lågt nadir CD 4-tal faktorer som återfanns bland kvinnor med återfall i dysplasi efter LEEP [304].

Vid LSIL rekommenderas aktiv exspektans. Ny provtagning och kolposkopi görs efter ett år. Dessa förändringar behöver sannolikt inte behandlas eftersom de sannolikt representerar persistent HPV-infektion snarare än precancerösa förändringar. Ställningstagande till behandling görs efter individuell bedömning med hänsyn till HPV-typ, duration av HPV-persistens, nadir CD 4, immunsvar på ART, ålder och graviditetsönskemål. Progression av LSILcyt/ASCUS är ovanligt även bland kvinnor infekterade med hiv [163, 305, 306]. Kolposkopisten bör samråda med behandlande infektionsläkare för att diskutera eventuell ändring i patientens antiretrovirala behandling (ART) [307].

18.2.1.4 Uppföljning efter utredning och behandling

Rekommendationer

- Kvinnor som lever med hiv som behandlats för HSIL bör inte remitteras till kontrollfil efter behandling (KEB-U).
- Behandlingskontroll med cellprovtagning för dubbelanalys 6 månader efter behandling sker hos dysplasibarnmorska på behandlande enhet.
- Därefter årlig kontroll hos dysplasibarnmorska med cellprov med dubbelanalys på gynmottagning. Vid välkontrollerad hiv-infektion kan kontroller glesas ut till vart 3:e år, livslångt.
- För kvinnor som lever med hiv och med dysplasianamnes annan än HSIL, kan provtagning livet ut övervägas.

Kvinnor som lever med hiv och som har behandlats för HSIL/CIN 2+ har som tidigare beskrivits större risk för restdysplasi och återfall efter

behandlingen. Risken ökar bland annat vid dysplasi i resektionsränder och låga CD 4-tal. Uppföljning bör göras med hänsyn till riskfaktorerna.

Behandlingskontroll sker med dubbelanalys efter 6 månader hos dysplasibarnmorska på behandlande enhet. Om kvinnan har normal cytologi och är HPV-negativ bör fortsatt cellprovtagning göras årligen med dubbelanalys. Vid välkontrollerad hiv-infektion kan kontrollintervallen efter behandling glesas ut till treårsintervall. Kvinnor som lever med hiv som har behandlats för HSIL bör inte remitteras till KEB-U utan följas av dysplasibarnmorska vid gynmottagning livslångt. Motsvarande uppföljning bör ske även vid utläkning av biopsiverifierad HSIL (se beskrivning av KEB-U i kapitel 17 Uppföljning efter dysplasibehandling).

Kvinnor med ny dysplasi, fynd av HPV 16 eller persisterande HPV-infektion under uppföljningen bör remitteras för kolposkopi – se under rubriken 18.2.1.2 Utredning.

Studier i en allmän population indikerar att risken för HPV-infektion ökar i yngre åldrar för att gradvis sjunka med en förnyad ökning efter 45 års ålder [308]. Ett försämrat immunförsvar efter menopaus har föreslagits som en förklaring till detta. För kvinnor som lever med hiv och har dysplasianamnes som inte innefattar HSIL kan uppföljande provtagning livet ut övervägas

18.2.1.5 Indikatorsjukdom för hiv

Rekommendationer

- Kvinnor med okänd hiv-status och konstaterad HSIL bör erbjudas hiv-test. Detta gäller särskilt kvinnor från högendemiska områden.
- Kvinnor med återkommande behandlingskrävande dysplasi och/eller multipla lesioner bör erbjudas hiv-test.

WHO och European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) har i ett dokument gett ut riktlinjer för hiv-testning av vuxna i hälso- och sjukvården. Bland tillstånd associerade med odiagnostiserad hiv, så kallade indicator diseases, anges bland annat cervixdysplasi [309]. I USA rekommenderar Center of Disease Control (CDC) screening för hiv av 13–64-åringar i alla kontakter med hälso- och sjukvården [310]. En svensk studie av så kallad late testers, där hiv-diagnosen upptäckts i ett sent skede av sjukdomsutvecklingen, rekommenderar på basis av fynden i studien användning av så kallad indicator guided testing för att upptäcka och behandla hiv i ett tidigt skede [283, 311].

18.2.2 Transplanterade kvinnor

För transplanterade kvinnor finns ingen specifik biomarkör som kan följas för att bedöma graden av immunsuppression, och risken för utveckling av cervixdysplasi och annan anogenital dysplasi (vagina, vulva, anus). Kvinnor med immunsuppression har en ökad risk att utveckla cervixdysplasi på grund av den immunsupprimerande behandlingen, som kan reaktivera tidigare eller nyförvärvad HPV-infektion [282, 312, 313].

18.2.2.1 Organtransplanterade

Rekommendationer

- Gynekologisk bedömning med genomgång av screeninghistorik bör göras innan transplantation. Efter transplantation bör gynekologisk undersökning med cellprovtagning ske vart tredje år livslångt av specialkunnig gynekolog på gynekologisk mottagning som utreder dysplasi.
- Vid cervixdysplasi sker utredning enligt detta vårdprogram på gynmottagning med särskild kompetens och erfarenhet.
- Vid multicentrisk och multifokal dysplasi bör kvinnan behandlas och kontrolleras hos specialkunnig gynekolog på kvinnoklinik i samråd med behandlande läkare, till exempel transplantationskirurg.

Risken för cervixdysplasi och annan genital dysplasi ökar med den tid som gått efter transplantationen. I en österrikisk studie av njurtransplanterade kvinnor (n = 260) uppvisade 1,3 % CIN vid ettårsuppföljning efter transplantation och 12 % 10 år efter transplantation. I denna studie skattades risken för utveckling av cervixdysplasi till 10 gånger högre än i hela den kvinnliga populationen. För genital dysplasi (CIN, VaIN, VIN) var incidensen 1,3 % vid ettårsuppföljning och 13,6 % 10 år efter transplantation [314]. I en amerikansk registerstudie av 17 010 kvinnor med cancer in situ i livmoderhalsen, som genomgått olika typer av transplantationer, främst njurtransplantation, skattades incidensen för cancer in situ i livmoderhalsen till 3 gånger högre än i hela populationen. I åldersgruppen 18–34 år var incidensen nästan 5 gånger högre. Incidensen för cancer in situ i vagina, vulva och anus i denna studie var 11, 20 respektive 12 gånger högre än i hela populationen. I studien såg man dock ingen ökad incidens av livmoderhalscancer, sannolikt beroende på att dessa kvinnor genomgått screening innan transplantation. I samma studie såg man emellertid en 7 gånger högre incidens av vulvacancer och 5 gånger högre incidens av analcancer i jämförelse med hela populationen [315]. I en annan amerikansk studie innefattande 394 kvinnor som genomgått organtransplantation fann

man att cirka 12,5 % av alla kvinnor utvecklade genital dysplasi där det i hälften av fallen fanns HSIL eller cancer [316].

I en japansk studie där organtransplanterade, främst njurtransplanterade, kvinnor följdes med cellprov upp till 77 månader från indexprov efter operation, såg man att CIN 1 respektive CIN 2 inte gick i regress hos de organtransplanterade, jämfört med en matchad grupp icke-transplanterade där 68 % respektive 51 % gick i regress ($p < 0,005$ resp. $p = 0,03$) [317].

Den höga risken för dysplasi och multifokal utbredning motiverar kontroller hos specialkunnig gynekolog på gynmottagning som utreder dysplasi vart tredje år med cellprovtagning och undersökning. Vid utveckling av cellprovsavvikelser inklusive HPV-persistens och/eller anogenital dysplasi bör handläggning göras på gynmottagning med särskild erfarenhet av och kompetens inom området.

18.2.2.2 Allogent stamcellstransplanterade

Rekommendationer

Före transplantation:

- Inför allogen stamcellstransplantation bör värdering av screeninghistorik och gynekologisk undersökning med cellprov för dubbelanalys ske av specialkunnig gynekolog.
- Vid cervixdysplasi sker utredning enligt vårdprogram och eventuell behandling innan transplantation på kvinnoklinik med särskild erfarenhet och kompetens.
- Om HPV är negativt och cytologin benign innan transplantation bör kvinnan kontrolleras hos gynekolog enligt ”SFOG-råd” för att upptäcka eventuell utveckling av GvH vulvovaginalt. Screeningprov tas var tredje år livslångt.
- Om cellprov är HPV-positivt utan cytologisk atypi innan stamcellstransplantation bör kolposkopi med nytt cellprov ske på kvinnoklinik ett år efter transplantation.

Efter transplantation:

- Om fortsatt HPV-positivt prov eller cytologisk avvikelse bör utredning och behandling ske på kvinnoklinik med särskild erfarenhet av och kompetens i omhändertagandet av dessa kvinnor.

Patienter som ska genomgå allogen stamcellstransplantation på grund av blodmalignitet får en kraftigt immunhämmande behandling i form av cytostatika inför transplantationen. Ibland ges även strålning. Efter transplantationen kan avstötningsreaktioner uppstå, så kallade graft-versus-hostreaktioner (GvH), som även förekommer i vagina och vulva. Kvinnor som genomgått stamcellstransplantation har en ökad risk att utveckla HSIL/CIN 2+. Denna risk är främst relaterad till kronisk GvH i genitalia. I en norsk studie fann man hos kvinnor med kronisk GvH kraftigt ökad risk att utveckla cytologisk höggradig dysplasi (OR 31,97 (CI 95 %; 1,33–769,42) [318]. Dysplasi med HSIL samt med persisterande HPV bör behandlas, eftersom denna grupp har upp till 13 gånger ökad risk att utveckla livmoderhalscancer [319, 320]. Kirurgisk behandling kan som regel inte utföras de första 6 månaderna efter stamcellstransplantation. En latent HPV-infektion kan manifestera sig som dysplasi efter den immunsupprimerande behandling kvinnan fått inför transplantationen. Utredning och behandling av dysplasi inklusive persisterande HPV hos kvinnor som har GvH-reaktion bör utföras på kvinnoklinik med särskild erfarenhet av och kompetens i omhändertagandet av dessa kvinnor [321]

Screening bör ske vart tredje år livslångt vid normala prover hos specialkunnig gynekolog och enligt de föreslagna kontrollerna i SFOG-råd, se SFOG.se

18.2.3 Övriga immunsupprimerande tillstånd

Rekommendationer

- När immunsupprimerande behandling sätts in bör behandlande läkare skicka remiss till gynmottagning för genomgång av screeninghistorik och ställningstagande till cellprovskontroll.
- Om HPV-analys är negativ kan fortsätta kontroller ske hos dysplasibarnmorska på gynmottagning. Screening sker vart tredje år livslångt.
- Utredning och behandling av avvikande prover i övrigt sker enligt vårdprogrammet.

För kvinnor med immunsupprimerande behandling vid reumatiod arthrit, systemisk lupus erytematosus, mixed connective tissue disease och inflammatorisk tarmsjukdom bör utredning samt behandling ske av gynekolog med särskild kunskap om dysplasi hos immunsupprimerade kvinnor, i samråd med behandlande läkare.

Kvinnor med reumatologiska sjukdomar [322, 323], systemisk lupus erytematosus [322-324] samt inflammatoriska tarmsjukdomar, som behandlas med immunosuppression har en ökad risk att utveckla cervixdysplasi och livmoderhalscancer [325-327]. I en australiensisk registerstudie [328] har kvinnor med SLE och mixed connective tissue disease (MCTD) en ökad risk för HSIL. Dessa grupper av kvinnor bör screenas på samma sätt som kvinnor som lever med hiv. Se 18.2.1.1 Screening av kvinnor som lever med hiv [282].

18.2.4 Vaccination mot HPV

Kvinnor som lever med hiv och organtransplanterade kvinnor bör erbjudas HPV-vaccination på samma grunder som övriga kvinnor [329, 330].

Vid revaccination efter stamcellstransplantation bör även tidigare given HPV-vaccination inkluderas. Särskilt viktigt är att flickor med tidig sjukdomsdebut i till exempel inflammatorisk tarmsjukdom, reumatisk sjukdom eller hiv, erbjuds HPV-vaccination enligt barnvaccinationsprogrammet i tredosregim

KAPITEL 19

Gynekologisk cellprovskontroll genom självprovtagning med analys för humant papillomvirus (HPV)

Rekommendation

HPV-självprov bör analyseras med PCR eller med en metod som har motsvarande sensitivitet.

Vid självprovtagning som åtgärd för att stimulera deltagande bland de som uteblivit under lång tid:

- Kvinnor som inte deltagit i screening i ett screeningintervall + 4 år eller mer bör få erbjudande om självprovtagning för HPV direkt hemskickat.

Vid självprovtagning som alternativ till vårdgivartaget prov:

- Gravida och kvinnor i screeningprogrammets kontrollfiler bör provtas av vårdgivare.
- Kvinnor vars analysresultat visar positiv HPV bör erhålla en bokad tid hos barnmorska för ett uppföljande cellprov inom 4 veckor efter att indexprovet registrerats på laboratoriet.
- Vid uppföljande gynekologisk cellprovtagning efter positiv HPV i självprov, bör screeningremiss användas och HPV-analys med reflexcytologi göras.
- Kvinnor vars analysresultat visat positiv HPV och som uteblir från uppföljande gynekologiskt cellprov bör erhålla två påminnelser. Om kvinnan ändå uteblir från uppföljande gynekologiskt cellprov hos

vårdgivare återgår hon till GCK där hon ett år efter självprovtagningen åter kallas till cellprov, med årlig påminnelse (omkallelse) om hon uteblir.
- HPV-typning och införande i kontrollfil(er) HPV bör ske vid analys av självprovet.

19.1 Bakgrund

Mycket av den kunskap som finns om HPV-självprovtagning är hämtat från de studier som sedan tidigt 2000-tal undersökt metoden som en strategi för att nå långvariga icke-deltagare [331]. Nationella vårdprogrammet för livmoderhalscancerprevention (NVP) rekommenderade redan 2017 att kvinnor som uteblivit från screeningen under ett screeningintervall + 4 år bör få erbjudande om HPV-självprov. HPV-självprovtagning som primär screeningmetod har först på senare år börjat utvärderats i Europa [332]. Metoden är sedan 2017 i bruk i Nederländerna, där kvinnor kan beställa självprovtagningsmaterial för HPV i stället för att ta gynekologiskt cellprov hos sin husläkare [333].

Under covid-19-pandemin 2020–2022 har självprovtagning använts enligt tillfälliga föreskrifter från Socialstyrelsen[334] som tillät självprovtagning som alternativ till vårdgivartaget prov i regioner där screeningen inte kunde genomföras som vanligt på grund av pandemin. NKCx utvärderar användning av självprovtagning under pandemin och redovisar resultat i den årliga rapporten.

Möjlighet till självprovtagning ger valbarhet i provtagningsmetod, vilket kan underlätta deltagande och på sikt öka täckningsgraden i screening. En mycket viktig aspekt vid tillämpandet av HPV-självprovtagning är i vilken utsträckning kvinnor med positivt självprov deltar i uppföljande prov. Flera studier har visat att om självprovet är HPV-positivt, kommer minst 80 % till det uppföljande cellprovet [335]. Om kvinnan med positiv HPV i självprov uteblir från uppföljning bör påminnelser skickas, eftersom risk för cellförändring föreligger vid positiv HPV.

Vid positivt HPV-självprov med efterföljande cellprov hos barnmorska kan tiden till utredning och eventuell behandling bli förlängd. Tiden från indexprovet till avslutad utredning bör inte överskrida 6 månader.

Barnmorskor kan komma att förlora praktisk erfarenhet och kompetens inom screeningområdet efter införande av självprovtagning som alternativ till vårdgivaretaget prov inom ordinarie screening. Gravida, kvinnor i olika

kontrollfiler, och kvinnor som föredrar vårdgivartaget prov kommer fortsatt att behöva provtagning hos barnmorska. Användandet av självprovtagning som alternativ till vårdgivartaget prov bör monitoreras och utvärderas noggrant för att kunna säkerställa högt deltagande och god kvalitet i hela programmet.

19.2 Metod för HPV-självprov

Under de senaste åren har metoden för självprovtagning och provets analys utvecklats betydligt. Nya laboratoriemetoder, självprovtagningsmaterial, och lagringsmedium har kommit. I en metaanalys publicerad 2018 analyserades 56 studier som jämförde självprover och prover tagna av sjukvårdspersonal [335]. Resultaten visade att för självprov analyserade med PCR-metod, jämfört med klinisk tagna prover, var den relativa sensitiviteten för CIN 2 + 0,99 (95 % C.I. 0,97–1,02) och det positiva prediktiva värdet (PPV) för CIN 2+ och CIN 3+ detsamma som för prover tagna av sjukvårdspersonal, specificiteten däremot var 2 % lägre.

19.3 HPV-självprovtagning till kvinnor som uteblivit lång tid från screening

Kvinnor som uteblivit från screeningen lång tid (10 år eller längre) har en hög prevalens HSILcyt vid positiv HPV-analys, varför det är mycket angeläget att få dem att delta [333]. Det finns flera studier som riktat sig till kvinnor som uteblivit lång tid från screeningen, så kallade långtidsuteblivare, som visat att deltagandet i denna grupp kan öka genom erbjudande om självprovtagning för HPV. Deltagandet har i dessa studier visat sig påverkas av om erbjudanden om HPV-självprovtagning skickas direkt hem till kvinnan (”mail to all”) eller om kvinnan får erbjudande om att beställa hem provtagningsmaterial (”opt-in”) [335]. Högre deltagande har setts om kvinnan får erbjudande med provtagningsmaterial direkt. I en randomiserad studie bland kvinnor som uteblivit under minst 10 år i Region Stockholm var deltagandet vid årlig påminnelse 1,7 %, jämfört med 18,7 % i gruppen som fick HPV-självprov direkt respektive 10,7 % i gruppen som fick erbjudande om att beställa [313]. NVP definierar kvinnor som långtidsuteblivare om de inte deltagit i screening i ett screeningintervall + 4 år eller mer.

19.3.1 Uppföljning av långtidsuteblivare med HPV-positiv analys vid självprovtagning

Rekommendationen är att långtidsuteblivare med positiv HPV-analys kallas direkt till gynekolog för kolposkopi, utan triage, eftersom de har hög prevalens av HSIL. Tid bör erbjudas för kolposkopi inom tre månader.

19.4 HPV-självprovtagning som primär screeningmetod

Grunden i Socialstyrelsens rekommendationer för cellprovtagning är en kallelse med bokad tid till provtagning hos barnmorska. Självprovtagning bedöms vara lika känsligt som provtagning hos en vårdgivare, när det gäller att upptäcka HPV-infektioner och i slutändan HSIL [336], men det saknas kunskap om hur självprovtagningen påverkar både deltagandet i screeningprogrammet på sikt och följsamheten till uppföljande provtagning.

Socialstyrelsen framhåller att det är viktigt att inte försvåra deltagandet i screeningen för dem som önskar provtagning hos en vårdgivare, och regionerna därför bör fortsätta att erbjuda sådan provtagning, men självprovtagning kan erbjudas som alternativ. Regionerna bör alltså skicka ut erbjudanden om provtagning hos en vårdgivare oavsett om de erbjuder alternativet självprovtagning eller inte.

Material för självprovtagning kan beställas av kvinnan via webben eller skickas direkt med kallelsen. Om kvinnan uteblir från provtagningen, eller inte utför självprovtagning, sker ny kallelse och erbjudande om självprov efter ett år. Att få självprovtagningskit direkt hem i brevlådan (så kallat Opt-out), jämfört med att beställa, har visat sig öka deltagande i screeningprogrammet [337].

19.4.1 Kvinnor som bör kallas till cellprov hos barnmorska

Kvinnor som ingår i KEB-U eller K-fil(er) HPV bör kallas till vårdgivartaget cellprov för att vid positivt HPV kunna utföra reflexanalys för cytologi. Med vårdgivartaget prov minskas risk för fördröjning då kvinnan annars måste kallas till ny provtagning vid positivt självprov.

Prover från gravida bör hanteras skyndsamt. Cellprov bör tas hos barnmorska för att kunna göra reflexanalys för cytologi utan bortfall eller fördröjning, varför självprovtagning inte rekommenderas.

19.4.2 Handläggning vid HPV-självprovtagning

Om HPV-självprov ej bedömbart	Kallas till nytt cellprov hos barnmorska.
Om HPV-självprov negativ	Åter till GCK enligt normal rutin 5 eller 7 år.
Om HPV-självprov positiv	Bör erhålla en bokad tid hos barnmorska för ett uppföljande cellprov inom 4 veckor efter att indexprovet registrerats på laboratoriet. Screeningremiss används och HPV-analys görs. Införs i Kontrollfil(er) HPV.

19.4.3 Handläggning av det uppföljande cellprovet efter positivt HPV- självprov

Om HPV-negativ på uppföljande cellprov med primär HPV -analys hos barnmorska.	Åter till GCK enligt normal rutin 5 eller 7 år. Lämnar Kontrollfil(er) HPV.
Om HPV-positiv på uppföljande cellprov hos barnmorska.	Reflexanalys för cytologi och handläggning enligt kap. 13 Triage i GCK samt annan handläggning av avvikande prover vid laboratoriet.
Om uteblir från uppföljande cellprov hos barnmorska.	Kallelse med bokad tid hos barnmorska (påminnelse 1) inom 2 månader efter 1:a uteblivandet.
Om uteblir från påminnelse till uppföljande cellprov hos barnmorska.	Kallelse med bokad tid hos barnmorska (påminnelse 2) inom 2 månader efter 2:a uteblivandet.
Om uteblir från andra påminnelse till uppföljande cellprov hos barnmorska.	Kvinnan återgår till GCK. Omkallelse ett år efter indexprovet (självprov HPV).

19.4.4 Kvalitetsindikatorer vid HPV-självprovtagning

För att kunna följa självprovtagning via kvalitetsindikatorer nedan måste alla som erbjuder självprovtagning skicka data till NKCx. En export av kallelse-data är inte komplett om inte data på erbjudande om att beställa provtagningskit eller utskick av självprovtagningsmaterial ingår. Data bör innehålla uppgift om:

1. När självprovtagningsmaterial skickats samt till vem.
2. När inbjudan om att beställa självprovtagningskit skickats samt till vem.

Det är inte nödvändigt att registrera om självprovtagningsmaterial skickats utan föregående beställning (så kallat direct send) eller först efter att beställning inkommit, eftersom detta framgår av de 2 variablerna ovan. Det är heller inte nödvändigt att separera utskick av självprovtagningsmaterial till långtidsuteblivare eller som en primär screeningmetod (detta framgår av övriga inskickade data).

Kvalitetsmått HPV-självprovtagning långtidsuteblivare

	Målnivå:	
	Acceptabel	Önskvärd
1. Deltagande i HPV-självprov direktutskick.	Inte signifikant annorlunda än deltagande vid vanlig kallelse utifrån kallelsegrupp.	Bättre än deltagande vid vanlig kallelse utifrån kallelsegrupp.
2. Andel omprov.	1,0 %	0,5 %
3. Andel positiva prover.	Deskriptiv statistik	
A. Andel högonkogenpositiva (HPV 16, 18, och/eller 45).	Deskriptiv statistik	
B. Andel medelonkogenpositiva (HPV 31, 33, 52, 58).	Deskriptiv statistik	
C. Andel lågonkogenpositiva (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68).	Deskriptiv statistik	
Andel HPV non 16, 18/45-positiva (vid begränsad genotypning).	Deskriptiv statistik	
Deltagande i vidare utredning (kolposkopi) efter positivt HPV.	≥ 80%	≥ 90%
Andel långtidsuteblivare med HPV-positivt självprov som får en biopsi-verifierad CIN 2+.	≥ 7/1 000 screenade	≥ 10/1 000 screenade

Kvalitetsmått HPV-självprovtagning ordiniarie.	Målnivå	
	Acceptabel	Önskvärd
Deltagande beställt själv. Deltagande direktutskick.	Inte signifikant annorlunda än deltagande vid vanlig kallelse utifrån kallelsegrupp.	Bättre än deltagande vid vanlig kallelse utifrån kallelsegrupp.
2.Andel omprov.	1 %	0,5 %
3.Andel positiva prover.	Deskriptiv statistik	
A. Andel högonkogenpositiva (HPV 16, 18, och/eller 45).	Deskriptiv statisitk	
B. Andel medelonkogenpositiva (HPV 31, 33, 52, 58).	Deskriptiv statistik	
C. Andel lågonkogenpositiva HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68).	Deskriptiv statistik	
Andel HPV non 16, 18/45-positiva (vid begränsad genotypning).	Deskriptiv statistik	
4. Deltagande i uppföljande cellprov efter positivt HPV-självprov.	≥ 80 %	≥ 90 %
5. Deltagande i vidare utredning efter avvikande cytologi på cellprov hos barnmorska.	≥ 80 %	≥ 90 %
6. Andel kvinnor med höggradig cellförändring i uppföljande cellprov hos barnmorska och som utretts med kolposkopi inom 6 månader från HPV-självprov.	≥ 90%	≥ 90 %
7. Andel kvinnor med höggradig cellförändring i uppföljande cellprov hos barnmorska och som utretts med kolposkopi inom 12 månader från HPV-självprov.	≥90 %	≥99 %
8. Andel HPV-positiva som blivit HPV-negativa vid uppföljande cellprov hos barnmorska.	Deskriptiv statistik	

19.4.4.1 Kommentarer till kvalitetsindikatorer

Deltagande i HPV-självprov

Förutsättningarna för högt deltagande skiljer sig åt mellan regionerna och hänger samman med många faktorer, till exempel om erbjudande ges till

kvinnor som uteblivit lång tid för screeningen eller som ett alternativ till vårdgivartaget prov inom rutinscreening. Det är därför inte möjligt att ange ett lämpligt målvärde för hela landet, men deltagande bör inte påverkas negativt av att erbjuda självprov. Det är nödvändigt att utvärdera hur deltagandet påverkas av användning av HPV-självprovtagning, med målsättningen att det ska innebära en förbättring. Man bör även monitorera utfallet utifrån om provtagningsmaterial har skickats direkt till kvinnan eller om kvinnan har fått beställa själv.

Andel omprov
Andel inte bedömbara prover bör minimeras för att begränsa behovet av upprepad provtagning.

Andel positiva prov
Självprovtagning ger ett ökat antal HPV-positiva svar som inte associerar med CIN 2+, troligen på grund av att mindre onkogena HPV-infektioner i yttre genitalia fångas upp. Prevalensen varierar stort mellan olika studier. Prevalensen av HPV-positiva bland självprovtagna prover bör monitoreras. I den internationella metaanalysen var prevalensen 11,1 % (95 % konfidens intervall 9,8%–12,4%) [335].

Andel HPV högonkogen, medelonkogen samt lågonkogen typ
Fördelningen av HPV-typer utifrån deras cancerrisk ger ett visst mått på om strategin nått ut till de kvinnor som var i högst behov av förebyggande screeningundersökningar. Deskriptiv statistik på fördelningen av HPV-typer bör monitoreras.

Deltagande i vidare utredning (kolposkopi) efter positivt HPV-självprov hos långtidsuteblivare
Deltagande i uppföljande prover och utredning efter positivt självprov bör monitoreras. I den internationella metaanalysen fick 80,6 % av de positiva uppföljning med biopsi hos gynekolog (95 % konfidensintervall 67,0 %–91,5 %) [335]. Om > 80 % av de HPV-positiva ska få uppföljning i två steg (först cellprov och sedan gynekologisk undersökning) så måste i varje steg > 90 % av dem som remitteras verkligen få uppföljning (0,9 x 0,9 =0,81). Uppföljning i steget mellan cellprov och gynekolog är särskilt angeläget, eftersom det då finns tecken både på onkogen infektion och på cytologisk avvikelse.

Andel långtidsuteblivare med HPV-positivt självprov som får en biopsiverifierad CIN 2+

I den internationella metaanalysen var andelen CIN 2+ per 1 000 screenade med självprovtagning 9,8 (9 5% konfidensintervall 7,1–13,0) [335]. Ett rimligt målvärde är då att andelen CIN 2+ bör vara över 10/1 000 screenade och inte understiga 7/1 000 screenade. Ett räkneexempel: Om 1 000 testas med självprovtagning så är cirka 100 HPV-positiva. Av dem kan cirka 50 förväntas vara cytologi-negativa och 10 inte kunna följas upp. Återstår 40 kvinnor som utreds med biopsi. För att uppnå målvärdet bör 10 av dem befinnas ha CIN 2+ vilket ger ett positivt prediktivt värde vid gynekologisk uppföljning på cirka 25 % och motsvarar ungefär vad som kunnat uppnås i svenska studier [338]. Monitorering av positivt prediktivt värde vid gynekologisk uppföljning skulle kunna vara ett alternativ, men då testas inte hela kedjan. Indikatorn om CIN 2+ per 1 000 screenade motsvarar ungefär att PPV för CIN 2+ vid biopsi bör vara 25 % och inte understiga 17 %.

Deltagande i uppföljande cellprov efter positivt HPV-självprov vid primär screeningmetod

Deltagande i vidare utredning efter avvikande cytologi på cellprov hos barnmorska.

Andel kvinnor som har höggradig cellförändring i uppföljande cellprov hos barnmorska och som utretts med kolposkopi inom 6 månader från HPV-självprov samt

Andel kvinnor som har höggradig cellförändring i uppföljande cellprov hos barnmorska och som utretts med kolposkopi inom 12 månader från HPV-självprov

Ett positivt screeningprov ska genom vidare utredning leda till antingen frikännande, upptäckt av dysplasi eller tidig upptäckt av cancer inom 6 månader. Med HPV-självprov med triage vid uppföljande cellprov hos barnmorska kan utredningstiden komma att förlängas eftersom en extra provtagning införs i screeningkedjan. Mellan 30 och 40 % av all livmoderhalscancer upptäcks genom utredning av ett screeningprov. Fördröjd diagnostik medför risk för att dysplasi utvecklas till cancer och att FIGO Stadium IA blir IB eller högre [20].

Andel HPV-positiva som blir HPV-negativa vid uppföljande cellprov

Uppskattningsvis cirka 20 % av dem som testats positiva för HPV blir negativa vid ett uppföljande HPV-test. Denna andel är beroende av kvinnornas ålder, HPV-typ samt av hur lång tid som förflutit mellan de två testerna.

BILAGA 4

Terminologi Internationella kolposkopifederationen (IFCPC)

International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
Internationale Federation für Zervixpathologie und Kolposkopie
Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia
Fédération Internationale de Pathologic Cervicale et Colposcopie

Kolposkopisk nomenklatur för cervix
(antagen på IFCPC:s kongress i Rio de Janeiro 2011)

I. Allmän bedömning

Bedömbar/icke bedömbar kolposkopi och orsaker till det (blödning, inflammation, ärr och så vidare).
Gränsen mellan skivepitel och cylinderepitel (SCJ): helt synlig, delvis synlig, inte alls synlig.
Typ av transformationszon 1, 2, 3.

II. Normala kolposkopiska fynd

1. Ursprungligt skivepitel: Moget, atrofiskt.
2. Cylinderepitel; ektopi.
3. Metaplastiskt skivepitel; Ovula Nabothi, körtelöppningar.
4. Deciduaomvandling under graviditet.

III. Avvikande kolposkopiska fynd

- Lokalisation av förändringen: Inom eller utanför TZ; lesionens läge enligt klockan.
- Förändringens storlek: Antalet kvadranter av portioytan som förändringen täcker, storlek mätt i procent av portioytan.

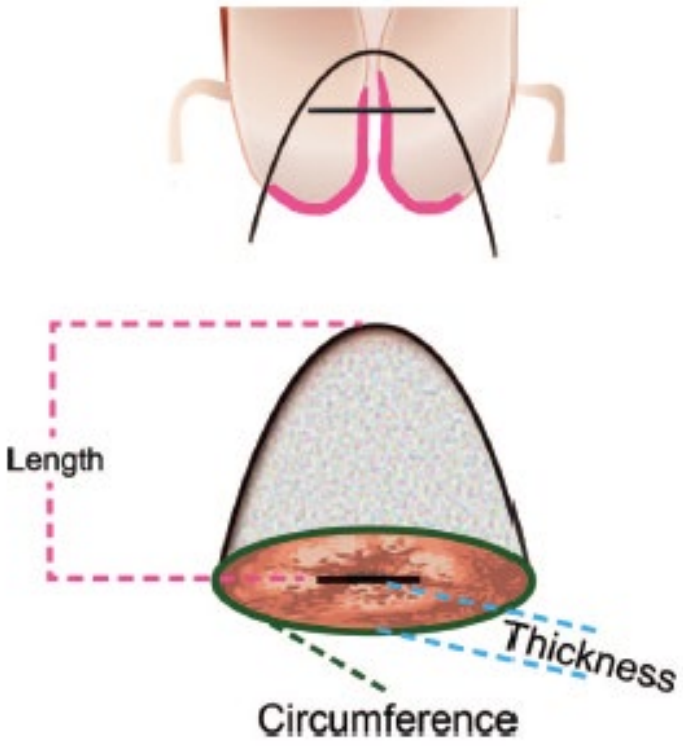
- Lätta förändringar Grad 1 Fin mosaik; fin punktering; tunt acetovitt epitel; oregelbundna ”geografiska” kanter.
- Svåra förändringar Grad 2 Skarpa kanter; inre kanttecken; ”ridge sign”; starkt acetovitt epitel; grov mosaik; grov punktering; snabbt acetoupptag; svullna acetotagande körtelmynningar (cuffing).
- Icke specifika fynd Leukoplaki (keratos, hyperkeratos); Erosion.
- Jodfärgning (Schillers test): färgat/icke-färgat.
- Misstänkt invasion: Atypiska kärl.
- Andra fynd: sköra kärl; oregelbunden yta, exofytisk förändring, ulceration (nekros); tumör.
- Diverse andra förändringar: Kongenital transformation zon, kondylom, polyp (ektocervikal/endocervikal), Inflammation, stenos, medfödda anomalier, förändringar som följd av behandling, endometrios.

IV. Mått på excisionspreparat:

Längd – avståndet från distala (externa) kanten till den proximala (interna) kanten.

Tjocklek – avståndet mellan kanten med stroma till ytan på det utskurna preparatet.

Omkrets (vid behov) – preparatets omkrets vid portioytan.



BILAGA 5

Rekommendationer vid uteblivet besök på gynmottagning för cellprovsavvikelse eller cervixdysplasi

- Lokala rutiner för utformning av tidsbokning/kallelse/påminnelsebrev/1177:s e-tjänst anpassas till rekommendationerna.
- SMS-påminnelse, telefonpåminnelse från telefon utan dolt nummer kan öka hörsamhet.
- När patienten uteblir bör vårdgivaren försöka ringa och boka ny tid. Folkbokföringsadress kontrolleras om kallelse kommer i retur eller telefonkontakt misslyckas.
- När patienten uteblivit sista gången enligt dessa riktlinjer skickar mottagningen brev om att ingen ytterligare kallelse sker från gynekologisk mottagning, men att hon kommer att kallas till provtagning på barnmorskemottagning, eventuellt via kontrollfil, enligt nedan.
- Alla åtgärder ska dokumenteras.

Utredning av atypisk cervixcytologi, persistent HPV och icke behandlad cervixdysplasi

Lägre risk för utveckling av cervixcancer

LSILcyt/ASCUS och HPV positiv, LSIL med exspektans enligt riktlinjer i vårdprogram.

Uteblir från besök nr 1:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.
- Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patient per telefon.

Uteblir från besök nr 2:

- Om kontakt för att boka i dialog misslyckas görs inga fler försök att kalla kvinnan till gynmottagningen. Patienten återgår då till GCK för nytt prov utifrån tillhörighet i kontrollfil/er HPV.
- Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

Högre risk för utveckling av cervixcancer

HSIL, AIS, ASC-H, HSILcyt, körtelcellsatypi, atypi i celler av oklar eller annan celltyp, persistent HPV-infektion, HPV-positiv vid självprovtagning för långtidsuteblivare, fortsatt icke bedömbart prov efter omkontroll inom screening eller Swedescore ≥ 8 poäng

Uteblir från besök nr 1:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.
- Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patienten per telefon.

Uteblir från besök nr 2:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.
- Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patienten per telefon.

Uteblir från besök nr 3:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.
- Om detta misslyckas skickas brev till kallelseorganisation om att kvinnan ska kallas efter ett år till barnmorskemottagning. Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

Uppföljning efter behandlad cervixdysplasi

Radikal excision av HSIL

Uteblir från besök nr 1:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.
- Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patienten per telefon.

Uteblir från besök nr 2:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.
- Om detta misslyckas remitteras patienten till Kontrollfil efter behandling eller utläkning (KEB-U) för fortsatta kontroller enligt vårdprogram. Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

Tveksam/icke-radikal excision, HSIL

Uteblir från besök nr 1:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten. Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patienten per telefon.

Uteblir från besök nr 2:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid för uppföljning efter HSIL i dialog.
- Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patienten per telefon.

Uteblir från besök nr 3:

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.
- Om detta misslyckas remitteras patienten till Kontrollfil efter behandling eller utläkning (KEB-U) för fortsatta kontroller enligt vårdprogram. Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

Efter excision av LSIL

Uteblir från besök nr 1:
Om excision med LSIL föregåtts av px-verifierad HSIL ska patienten erbjudas ny tid i enlighet med 2.1 och remitteras till KEB-U.

- Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.
- Om detta misslyckas återgår patienten till GCK.

BILAGA 6

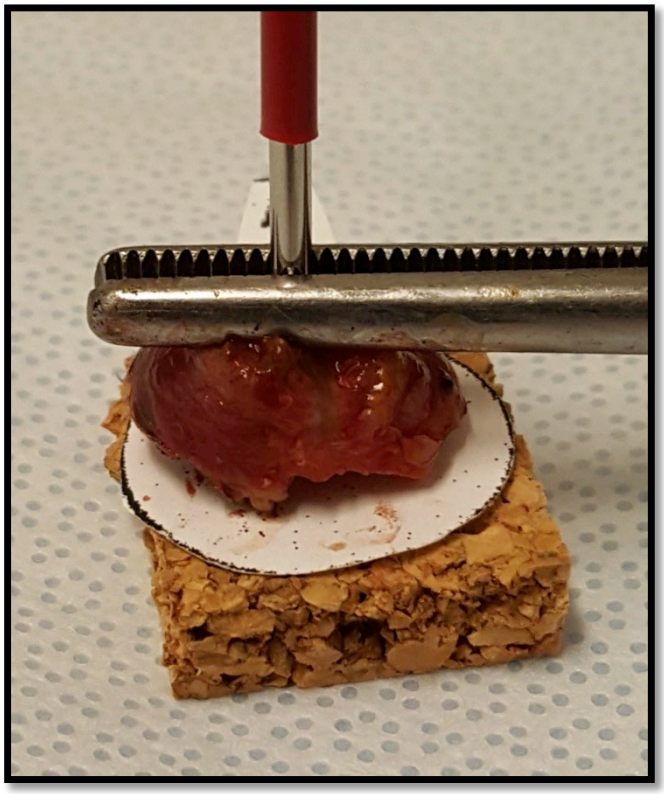
Beskrivning av preparatmätning efter excision

Mätning av konlängd

Denna metod att mäta konlängd har utvecklats på Kvinnokliniken Sahlgrenska universitetssjukhuset. Inter- och intrapersonella mätvariationer har visat sig vara små. Metoden har därför efter rekommendation i regionalt vårdprogram för västra regionen använts konsekvent där. Mätningar har registrerats i Nationella kvalitetsregister sedan 2007.

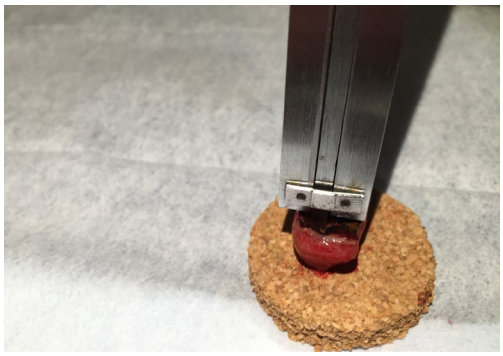
Konlängden mäts av operatören innan eventuell uppklippning, montering och formalinfixering.

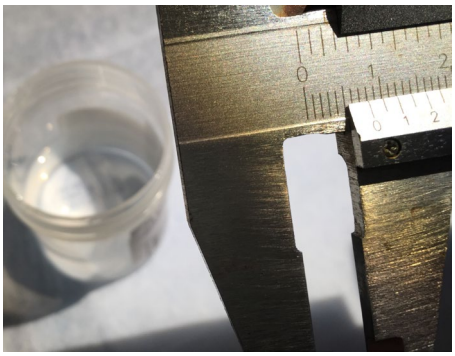
1. Lägg slyngexcisionspreparatet/konen med endocervikal resektionsyta neråt på plant underlag.
2. Sätt metallskaftet på den diatermislynga som använts, en knappsond eller en mätsticka av metall i cervikalkanalen mot underlaget (Bild 1). Använd inte träpinne, som kan skada preparatet.
3. Sätt en rak peang vinkelrätt mot mätstickan vid yttre modermunnen utan att trycka ihop preparaten.



4. Avläs måttet i millimeter. Om diatermislyngans skaft eller knappsond används, görs avläsning mot måttband eller linjal.
5. Notera måttet i journalen.
6. Rapportera till Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention/ processregistret enligt regionens rutin (vanligen via webb).

Som alternativ till mätsticka, peang och linjal kan skjutmått användas:





Om en kompletterande slyngexcision görs längs cervikalkanalen efter den första excisionen (”hatt”), mäts båda preparaten och måtten adderas, alternativt mäts djupet av sårhålan.

BILAGA 7

Beskrivning av kontrollfiler

Kvinnor i kontrollfil bör provtas av vårdgivare för att kunna göra reflexanalys för cytologi utan bortfall eller fördröjning.

Kontrollfiler för HPV

- Kontrollfil HPV högonkogena (HPV 16, 18, 45).
- Kontrollfil HPV medelonkogena (HPV 31, 33, 52, 58).
- Kontrollfil HPV lågonkogena (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68).

Högonkogena HPV-typer kan delas upp i flera kontrollfiler, exempelvis Kontrollfil HPV 16 och Kontrollfil HPV 18/45, för typ-specifik uppföljning enligt rekommendation i tidigare vårdprogram. Även om HPV-typspecifik persistens är associerad med högst risker, är risken hög även vid två HPV-positiva prover som inte är av samma HPV-typ. Därför föreslås en sammanslagning av HPV 16, 18 och 45 i samma Kontrollfil högonkogen för att förenkla logistiken. Det innebär att persistens definieras på gruppnivå även för HPV 16, 18 och 45.

Inklusionskriterier

- Positiv HPV-analys i cellprov, oavsett utfallet i cytologin och oavsett indikation för provtagning, eller positiv HPV-analys vid självprovtagning.
- Ålder ≥ 23 år för Kontrollfil HPV högonkogena, ≥ 28 för Kontrollfil HPV medelonkogena och ≥ 33 för Kontrollfil HPV lågonkogena.
- Ålder < 71 år vid inklusion, men kvarstår efter inklusion utan övre åldersgräns.

Inklusionsdatum bör vara provtagningsdatum vid vårdgivartaget prov. Vid självprovtagning är det registreringsdatum på laboratoriet, eller provtagningsdatum för positivt HPV vid uppföljande prov hos barnmorska när genotypning av HPV-självprov saknas.

Kvinnan kvarstår i K-fil HPV tills ett prov negativt för aktuell onkogen grupp inkommit. Notera att även en kvinna över 70 år ska kvarstå i K-fil HPV, och kallas inom GCK, tills ett prov negativt för aktuell onkogen grupp inkommit. Kvinnor bör vara negativa för samtliga HPV-typer som ingår i screeningen för att gå tillbaka till GCK eller avsluta screening (beroende på ålder).

En kvinna kan tillhöra en eller flera kontrollfiler HPV samtidigt.

En kvinna som är exkluderad från GCK på grund medicinsk orsak eller egen begäran inkluderas inte heller i kontrollfil/er HPV.

En kvinna ≥ 71 år som provtas för HPV i utredningssyfte, och som har en positiv HPV-analys i cellprov, inkluderas inte kontrollfil/er HPV utan följs upp på gynekologisk mottagning.

Kallelseintervall för GCK-prov

Vid tillhörighet till K-fil HPV högonkogen kallas kvinnan för nytt prov 18 månader efter inklusion i kontrollfilen. Kallas därefter till GCK var 18:e månad efter senaste HPV-analys så länge kvinnan kvarstår i kontrollfilen.

Vid tillhörighet till K-fil HPV medelonkogen kallas kvinnan för nytt prov 3 år efter inklusion i kontrollfilen och fortsättningsvis vart tredje år efter senaste prov så länge hon kvarstår i kontrollfilen.

Vid tillhörighet till K-fil HPV lågonkogen kallas kvinnan för nytt prov 5 år efter inklusion i kontrollfilen och fortsättningsvis vart femte år efter senaste prov så länge hon kvarstår i kontrollfilen.

Persisterande HPV

K-fil HPV högonkogen: Vid fynd av positivitet för högonkogena typer vid uppföljande prov minst 12 månader efter inklusion i kontrollfilen, görs reflextest cytologi och kvinnan remitteras för uppföljning med kolposkopi oavsett utfall i cytologin.

K-fil HPV medelonkogen: Vid fynd av positivitet för medelonkogena typer vid uppföljande prov minst 2,5 år efter inklusion i kontrollfilen, görs reflextest cytologi och kvinnan remitteras för uppföljning med kolposkopi oavsett utfall i cytologi.

K-fil HPV lågonkogen: Vid fynd av positivitet för lågonkogena typer vid uppföljande prov minst 4,5 år efter inklusion i kontrollfilen, görs reflextest

cytologi och kvinnan remitteras för uppföljning med kolposkopi oavsett utfall i cytologi.

Negativt HPV för aktuell grupp av onkogena typer vid uppföljande prov

Vid negativitet för aktuell onkogen grupp i uppföljande prov (oavsett tidsintervall) utgår kvinnan ur kontrollfilen för HPV-gruppen. Om kvinnan inte tillhör någon annan kontrollfil återgår hon då till ordinär kallelse enligt sin åldersgrupp.

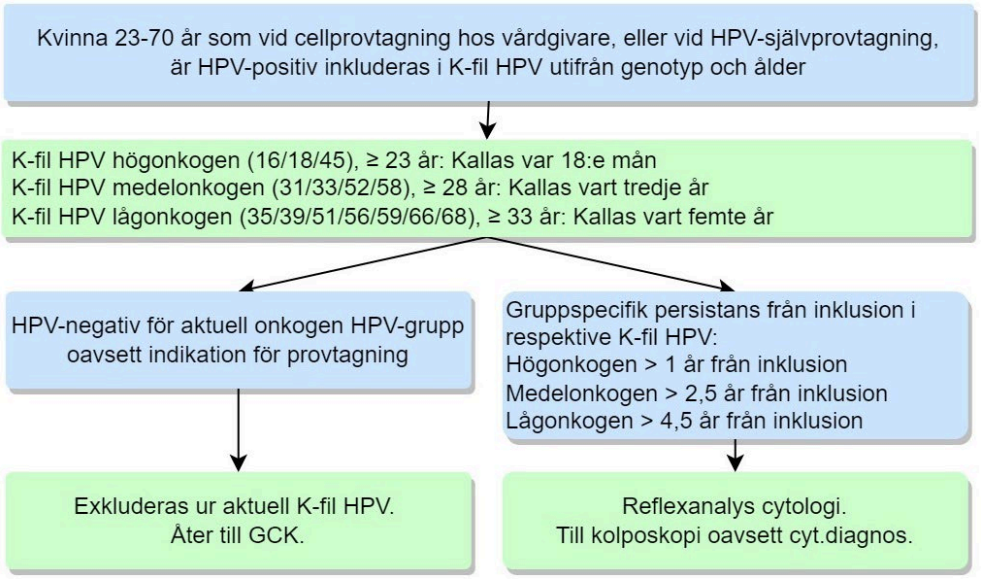
Information som behöver delas

Laboratoriet som utför analyserna, och/eller eventuell annan instans som ansvarar för hantering av svarsbrev och remittering till utredningsenhet, behöver få information via kallelsesystemet om kontrollfilstillhörighet/er HPV och inklusionsdatum för att rätt kunna sortera om kvinnan ska få svarsbrev eller remitteras för kolposkopi.

För att information om tillhörighet till kontrollfil HPV med inklusionsdatum ska kunna delas mellan regioner om en kvinna flyttar, införs Ineras tjänst Screeningstöd livmoderhals. Mer information finns på https://www.inera.se/tjanster/screeningstod-livmoderhals/

Flödesschema 7: Kvinnor i Kontrollfil/er HPV

Blå box är fynd eller /tillstånd. Grön box är åtgärd. Se kapitel 13 Triage i GCK samt annan handläggning av avvikande prover vid laboratoriet.



Kontrollfil efter behandling HSIL/AIS eller utläkt PAD-verifierad HSIL (KEB-U)

Inklusionskriterier

- Kvinna som blivit behandlad för HSIL och/eller AIS och som vid uppföljning har ett HPV-negativt och cytologi-normalt provsvar. Även kvinnor som behandlats på grund av HSIL eller AIS i biopsi eller abrasiomaterial, men med benigna fynd eller LSIL i excisionsmaterialet, inkluderas.
- Kvinna med PAD-verifierad HSIL som handlagts med aktiv exspektans, och som vid uppföljning uppvisat benigna fynd vid kolposkopi, i PAD och cytologi, samt negativ HPV-analys.

Kvinnor inkluderas i KEB-U genom skriftlig remittering från ansvarig gynekologisk mottagning. Remitteringen bör bokföras spårbart på den enhet som ansvarar för kallelser.

En kvinna som inkluderats i KEB-U kallas livslångt för cellprovtagning, eller till dess att kvinnan, i samråd med provtagande barnmorska, beslutar att avsluta kontrollerna. Kvinnan följs upp vid gynmottagning vid positiv analys för HPV oavsett cytologiskt utfall (se kapitel 13.3.3 och 17.2).

En kvinna som är exkluderad från screening på grund av egen begäran eller en medicinsk eller anatomisk anledning, inkluderas inte heller i KEB-U.

Kallelseintervall vid GCK-prov

Kvinnan kallas vart tredje år oavsett ålder för provtagning av vårdgivare. HPV-självprovtagning rekommenderas inte för kvinnor i K-fil HPV eller KEB-U. Cellprovet analyseras för HPV och vid positivt HPV utförs reflexcytologi.

Information som behöver delas

Laboratoriet som utför analyserna behöver få information via kallelsesystemet om tillhörighet till KEB-U för att korrekt hantera utfallet av undersökningen. Vid kompletterande screening behövs uppgiften för att kunna erbjuda prov med rätt intervall. Information om tillhörighet till KEB-U behöver kunna delas mellan regioner om en kvinna flyttar, och därför införs Ineras tjänst Screeningstöd livmoderhals. Mer information finns på https://www.inera.se/tjanster/screeningstod-livmoderhals/

BILAGA 8

Triage i GCK och kontrollfiler HPV vid begränsad genotypning

Rekommendationer

- Vid fynd av positiv HPV-analys i åldern 23–70 år görs triage med cytologi som reflextest.
- Positivt triagefynd föranleder utredning med kolposkopi.
- Resultatet av HPV-analys och cytologi från samma prov bör svaras ut samtidigt från laboratoriet.
- Kvinnor ≥ 23 år med HPV 16, 18, och/eller 45 och normal cytologi bör lämna nytt vårdgivartaget prov med analys för HPV efter 18 månader.
- Kvinnor ≥ 28 år med HPV non16, 18/45 och normal cytologi bör lämna nytt vårdgivartaget prov med analys för HPV efter 3 år
- Kvinnor ≥ 23 år med HPV non16/18 och normal cytologi bör lämna nytt vårdgivartaget prov med analys för HPV efter 3 år.
- Vid typspecifik persistens efter 18 månader respektive 3 år utförs kolposkopi.
- Kvinnor 27 år eller yngre med HPV non16/18 eller non16, 18/45 och ASCUS/LSILcyt där uppföljningsprovet har normal cytologisk analys behöver inte utredas vidare.
- Standardiserade svarsbrev bör användas.

Bakgrund

Den primära screeningmetoden fångar upp fler kvinnor än vad som behöver utredas. Triage syftar till att bland vanliga förändringar avgränsa en högriskgrupp, som ska utredas med kolposkopi och biopsi efter det avvikande indexprovet, från en lågriskgrupp som har minimal risk för cancer och som inte behöver utredas.

Utökad genotypning för HPV enligt kapitel 12 rekommenderas för att öka säkerheten i screeningprogrammet, minska risken för överbehandling framför allt i yngre ålder och minska behovet av kolposkopier. Det bedöms dock att screening med begränsad genotypning enligt det äldre formatet (HPV 16, HPV 18, och HPV 18/45, HPV non16/18 eller HPV non16, 18/45) är acceptabelt under en övergångstid. Man bör dock snarast övergå till utökad genotypning vid screening för att uppnå ett så specifikt screeningprogram som dagens teknik möjliggör. **Särskilt angeläget är det att införa tillägget av HPV 45 till gruppen med hög onkogen risk (HPV 16, 18, 45).**

Regioner som ännu inte har tillgång till utökad genotypning kan i första hand överväga att samarbeta med en annan region vars laboratorium har utökad genotypning. I andra hand handläggning enligt nedan under en kort övergångstid, fram till dess att man har tillgång till utökad genotypning i det egna laboratoriet.

Kvinnor med HPV-positivt prov bör överföras till särskilda kontrollfiler HPV, beroende på ålder och genotyp, för att säkerställa rätt uppföljning. Med begränsad genotypning bör minst två kontrollfiler för HPV skapas: K-fil HPV 16, 18/45 och K-fil HPV non16, 18/45. HPV 16, 18/45 kan med fördel delas upp i K-fil HPV 16 respektive K-fil HPV 18/45 för typspecifik uppföljning enligt rekommendation i tidigare vårdprogram. I K-fil HPV 16, 18/45, eller K-fil HPV 16/18, inkluderas kvinnor från 23 års ålder. Vid begränsad genotypning HPV 16, 18/45 inkluderas kvinnor i K-fil HPV non16, 18/45 från 28 års ålder. Vid begränsad genotypning HPV 16/18 inkluderas kvinnor i K-fil HPV non16/18 från 23 års ålder.

För att minska risken för överbehandling i yngre åldrar och minska behovet av kolposkopier, kan handläggning enligt tidigare vårdprogram tillämpas för kvinnor 27 år eller yngre med HPV non16, 18/45 och lätta atypier. Om de har normal cytologi i uppföljande prov behöver de inte utredas vidare, se tabell nedan och flödesscheman.

Handläggning vid triage

Kvinnor 23 till och med 70 år – HPV-analys med begränsad genotypning

Vid självprovtagning med positiv HPV-analys (kapitel 19)	
Begränsad genoptypning HPV 16, 18/45 och/eller HPV non16,18/45	
Om HPV 16, 18/45 och/eller HPV non16,18/45	Läggs in i K-fil HPV 16, 18/45 om ≥ 23 och/eller i K-fil HPV non16,18/45 om ≥ 28 år. Bokad tid hos barnmorska för ett uppföljande cellprov inom 4 veckor efter HPV-självprov registrerats på labb. Primär HPV-analys utförs på laboratoriet.
Begränsad genotypning HPV 16,18 och/eller HPV non16,18	
Om HPV 16,18 och/eller HPV non16/18	Läggs in i K-fil HPV 16,18 och/eller i K-fil HPV non16,18 om > 23 år. Bokad tid hos barnmorska för ett uppföljande cellprov inom 4 veckor efter HPV-självprov registrerats på labb. Primär HPV-analys utförs på laboratoriet.
Om HPV-positiv på uppföljande cellprov hos barnmorska	Triage med reflexanalys för cytologi
Om HPV-negativ på uppföljande cellprov hos barnmorska.	Åter till GCK enligt normal rutin 5 eller 7 år.

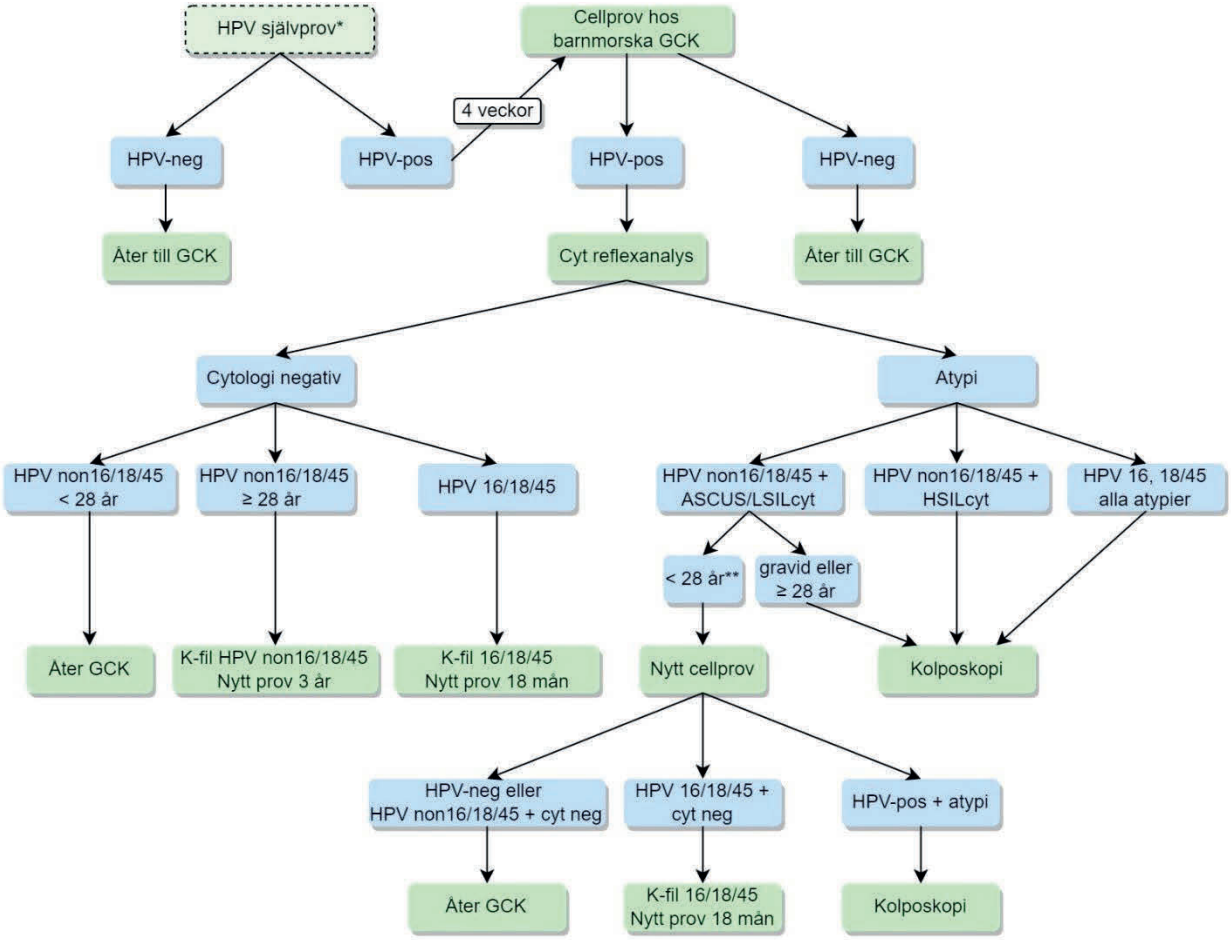
Vid vårdgivartaget prov med positiv HPV analys: Triage med cytologi som reflextest	
Vid negativ triage (HPV-positiv och cyt-negativ)	
Begränsad genotypning, HPV 16, 18/45 och/eller HPV non 16, 18/45	
Om HPV 16, 18/45	Läggs i K-fil HPV 16, 18/45. Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 18 månader efter indexprovet i k-fil HPV 16, 18/45.
Om HPV non16, 18/45 och < 28 år	Åter till GCK enligt normal rutin (5 år).

Om HPV non16, 18/45 och ≥ 28 år	Läggs in i k-fil HPV non16, 18/45. Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 3 år efter indexprovet i K-fil HPV non16, 18/45.
Om HPV-negativ vid prov efter 18 månader respektive 3 år.	Åter till GCK enligt normal rutin (5 eller 7 år). För kvinnor med positivitet i flera grupper, fortsatt uppföljning enligt respektive k-fil HPV.
Om persisterande HPV-positiv inom samma HPV-grupp efter 18 månader respektive 3 år.	Kolposkopi inom 3 månader [1].
Begränsad genotypning HPV 16,18 och /eller HPV non16,18:	
Om HPV 16 och/ eller HPV 18.	Läggs in K-fil HPV 16,18. Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 18 månader efter indexprovet i K-fil HPV 16/18.
Om HPV non16 eller 18.	Läggs in i K-fil HPV non16,18. Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 3 år efter indexprovet i K-fil HPV non16/18.
Om HPV-negativ vid prov efter 18 månader respektive 3 år.	Åter till GCK med nytt prov efter 5 eller 7 år.
Om persisterande HPV-positiv inom samma HVP-grupp efter 18 månader respektive 3 år	Kolposkopi inom 3 månader [1].
Vid positiv triage (HPV-positiv och cyt-positiv)	
HPV 16, 18/45, eller HPV 16,18, och cytologisk atypi oavsett grad eller all övrig HPV-pos och HSILcyt.	Kolposkopi inom 3 månader. Läggs i K-fil HPV utfrån analysresultat. Misstänkt malignitet bör handläggas omgående.
Om kvinnan är ≥ 28 år HPV non16, 18/45, ASCUS/LSILcyt.	Kolposkopi 3–4 månader efter indexprovet (vid självprov gäller datum för registrering på labb). Läggs i K-fil HPV non16, 18/45.
Om kvinnan är < 28 år HPV non16, 18/45, ASCUS/LSILcyt.	Nytt vårdgivartaget prov inom 3–4 månader från provtagningsdatum för indexprovet. Primär HPV-analys utförs på laboratoriet.

	Läggs i k-fil HPV non16,18 när HPV 45 ingår i gruppen HPV non16,18 (se flödesschema 9).
Om kvinnan är **gravid** < 28 år HPV non16, 18/45, ASCUS/LSILcyt.	Kallas utan dröjsmål till kolposkopi.
Om det uppföljande cellprovet är HPV-positivt och cyt-positivt.	Kolposkopi inom 6 månader från indexprovet (vid självprov gäller datum för registrering på labb) [2].
Om det uppföljande cellprovet är HPV-positivt och cyt-negativt.	Om HPV 16, 18/45-positiv: Kallelse till nytt cellprov 18 månader efter indexprovet i K-fil 16, 18/45. Om HPV non16, 18/45-positiv och < 28 år: Åter GCK (5 år). Om HPV non16,18/45-positiv och ≥ 28 år: Kallelse till nytt cellprov 3 år efter indexprovet i K-fil non16/18.
Om det uppföljande cellprovet är HPV-negativt	Åter till GCK (5 år).

Flödesschema 8: Kvinnor 23 till och med 70 år vid begränsad genotypning, HPV 16, 18/45 och/eller HPV non16,18/45

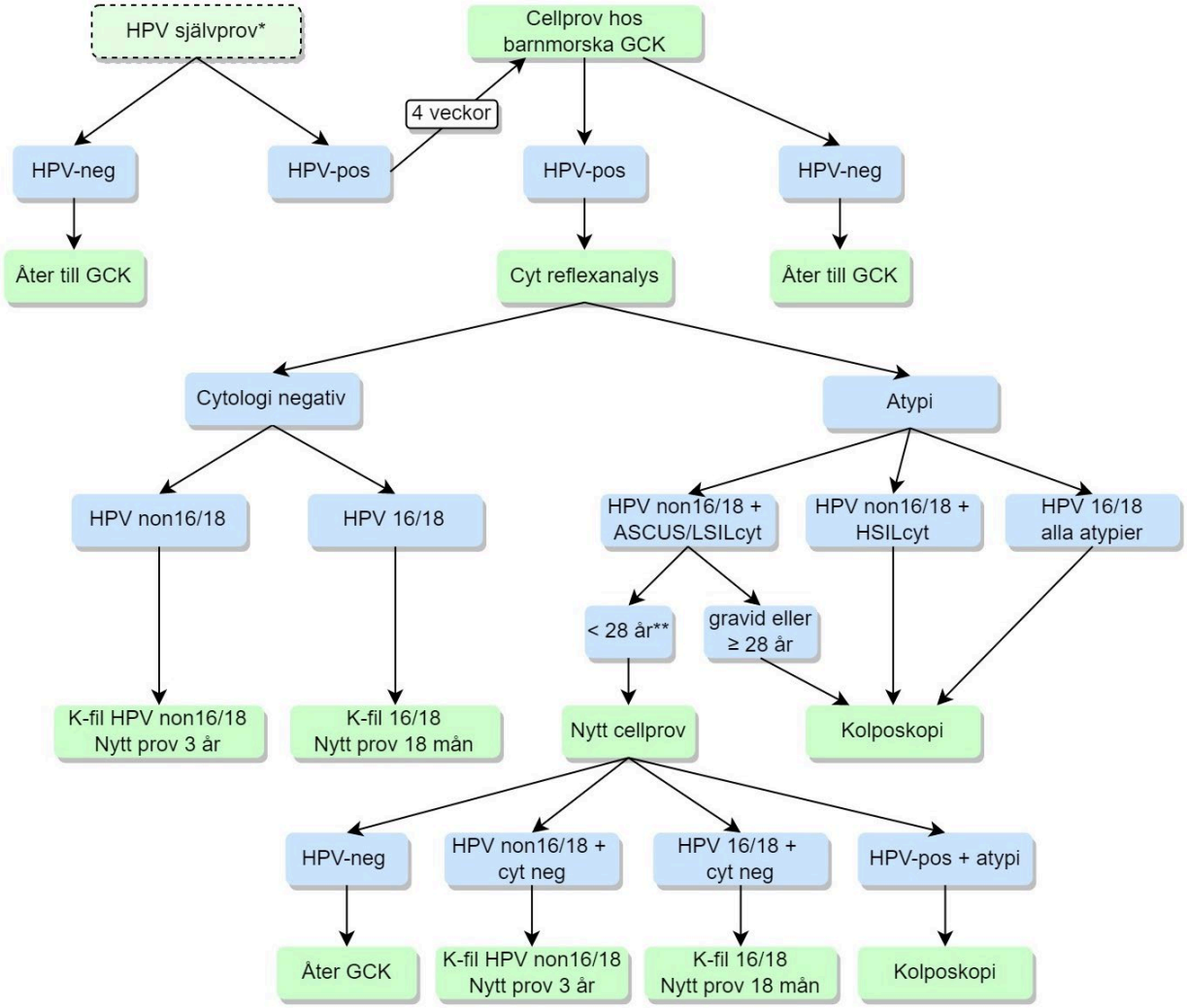
Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Diskrepans mellan px och kolposkopi ska värderas särskilt. Schemat förutsätter adekvat kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se text i vårdprogram.



*När kvinnan har valt självprovtagning.
**Möjligt alternativ vid begränsad genotypning.

Flödesschema 9: Kvinnor 23 till och med 70 år vid begränsad genotypning, HPV 16,18 och/eller HPV non16,18

Blå box är fynd eller tillstånd. Grön box är åtgärd. Diskrepans mellan px och kolposkopi ska värderas särskilt. Schemat förutsätter adekvat kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se text i vårdprogram.



*När kvinnan har valt självprovtagning.
**Möjligt alternativ vid begränsad genotypning.

Handläggning av övriga avvikelser, se kapitel 13.3.

Kontrollfiler HPV (Kontrollfil HPV)

I kontrollfiler HPV inkluderas alla kvinnor i screeningåldrar som testar positivt för HPV vid såväl indicerad provtagning som vid screening. Inklusion sker

oavsett eventuell samtidig cytologisk diagnos. Vid självprovtagning bör kvinnor som testar positivt för HPV inkluderas med det datum provet registreras på laboratoriet. Om genotypning av HPV-självprover inte ännu har införts i regionen, bör typning och inklusion i aktuell kontrollfil HPV (K-fil HPV) ske vid positivt HPV i uppföljande cellprov hos barnmorska. Kvinnan utgår ur K-fil HPV 16, 18, 45 och/eller K-fil HPV non16/18 när hon har en negativ HPV-analys för de aktuella genotyperna, eller är negativ för den aktuella genotypen vid separata kontrollfiler för HPV 16 och HPV 18/45. Om hon då testar positivt för annan kategori HPV (16, 18/45 eller non16, 18/45) nyinkluderas hon i denna kontrollfil.

Se bilaga 7 Beskrivning av kontrollfiler för utförligare beskrivning av kontrollfiler.

Om HPV-negativ vid nytt prov	Åter till GCK (5 eller 7 år). Utgår ur aktuell K-fil HPV.
Om persisterande HPV-positiv vid något prov taget > 12 månader efter inklusion i K-fil HPV 16, 18/45.	Kolposkopi inom 3 månader.
Om persisterande HPV-positiv vid något prov taget > 2,5 år efter inklusion i K-fil HPV non16, 18/45	Kolposkopi inom 3 månader.

Referenser

1. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(2):88-99.
2. Sundström K, Lu D, Elfström KM, Wang J, Andrae B, Dillner J, et al. Follow-up of women with cervical cytological abnormalities showing atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion: a nationwide cohort study. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216(1):48.e1-.e15.

KORTVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se