

Cervixdysplasi

Fastställd av Hälso- och sjukvårdsdirektören § 45-2014 , Reviderat 151218 giltigt till 2017-12-18

Utarbetad av vårdprogramgruppen för gynekologisk cellprovskontroll i samarbete med styr- och processgruppen för cervixcancerprevention

Vårdprogram för Västra Götalandsregionen (VGR) och Region Halland (RH) inkluderande all berörd verksamhet i offentlig och privat regi

Huvudbudskap

Ålder för triage med HPV-test av lätta och svårvärderade cellförändringar sänks från 35 till 23 år, d.v.s. omfattar alla kvinnor i screening.

Större återhållsamhet med behandlingar. Förstahandsalternativ för CIN1 i PAD och CIN2 hos kvinnor yngre än 25 år är expektans.

Rutinmässig cervixdiagnostik i samband med okomplicerade behandlingar av CIN utmönstras.

Livslång uppföljning via kontrollfil av kvinnor som behandlats för CIN2+, men provtagningen glesas ut till cellprov vart tredje år (Se Vårdprogram för gynekologisk cellprovskontroll i västra Sverige)

Nytt sedan föregående version

Sammanfattning:

- Kvinnor 23 – 27 år som i screeningprov har lågradiga cellförändringar (ASCUS/CIN1) och testats positivt för HögriskHPV i triage ska erbjudas nytt cellprov i stället för att direkt kallas till kolposkopi
- Kvinnor i alla åldrar som har lätta cellförändringar (ASCUS/CIN1) i screeningprov och negativ HPV-test i triage ska erbjudas nytt prov efter tre istället för ett år.

Kvalitetskrav på enheter som ska utreda och behandla fall med atypiska cytologprov

Alla prover relaterade till cervixcancerprevention (cytologi, histopatologi och HPV-testning) ska analyseras vid laboratorium som levererar data till Processregistret inom Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (även kallad Cytburken).

Enheten ska vara adekvat utrustad. Rutiner ska finnas för fortlöpande underhåll samt översyn och åtgärd av slitage avseende all utrustning.

Vid enheten ska finnas minst en senior kolposkopist. En sådan har minst 5 års erfarenhet motsvarande minst 50 utredningar årligen av de novo avvikande cytologi. Dessa 5 år ska ha infallit under senaste 10-årsperioden. Enheter som ska utföra behandlingar ska ha en senior kolposkopist som utfört minst 25 behandlingar per år under fem av de senaste 10 åren. Senior kolposkopist har dokumenterad kunskap om aktuell utveckling inom området inklusive gällande vårdprogram.

Vid enheten ska finnas minst en barnmorska/sjuksköterska med god kunskap om gällande vårdprogram. Denna ska också ha stor erfarenhet och skicklighet gällande cellprovtagning samt information till och omhändertagande av kvinnor med avvikande cellprover.

Enheten ska delta i lokalt vårdkedjearbete.

Utredning och behandling ska ske av gynekologer med utbildning i kolposkopi d.v.s. en kolposkopist. Miniminivå för utbildning är deltagande i vidareutbildningskurs eller motsvarande dokumenterad kunskap. Kolposkopister ska utreda minst 50 fall av avvikande cytologi årligen och de som opererar, ska utföra minst 25 kirurgiska behandlingar årligen. Alla som ska behandlas måste först ha kolposkoperats av en utbildad kolposkopist.

All utredning och behandling ska dokumenteras och enheten ska lämna rapport för varje utförd behandling till Regionalt Cancercentrum för att därigenom ingå i det regionala kvalitetssystemet.

Regelbundna dysplasi/patologironder bör hållas. De mottagningar/kliniker som utreder och behandlar dysplasi bjuds in av patologavdelningen och fall diskuteras på initiativ från dysplasmottagningarna.

HPV-DNA-test ska analyseras med referensgodkänd metod.

Rapport om vissa kvalitetsmått (strukturmått) ska skickas in till RCC i november varje år (Bilaga 1)

Utredning

Cytologi, HPV-test, kolposkopi och histopatologi har alla sin plats i utredningen och en sammanlagd bedömning av resultaten av dessa avgör hur patienten ska omhändertas. Avvikelse mellan cytologi, kolposkopi och PAD på mer än en dysplasi grad ska särskilt uppmärksammas.

Kolposkopi (Bilaga 2 Kolposkopi)

Handläggning av cellprov taget i screenings syfte

Följande riktlinjer gäller för kvinnor med screeningprov vare sig detta tagits i den organiserade screeningen eller vid s.k. opportunistisk screening hos i övrigt symtomfria kvinnor.

Cellprovet visar: Benigt prov

Svar skickas direkt till kvinnan från laboratoriet om provet är taget med screeningremiss. Provtagaren får inget svar. Om standardremiss används ska provtagaren informera kvinnan om svaret.

Cellprovet visar: Koilocytos utan samtidig dysplasi utreds på samma sätt som lätt dysplasi och lätt skivepitelatyperi/ASC-US.

Cellprovet visar: Obedömbart prov ska tas om. Laboratoriet meddelar kallelsekansliet som skickar standardbrev och en ny tid till barnmorskemottagning. Om även nästa prov är obedömbart ska laboratoriet remittera kvinnan för kolposkopi.

Cellprovet visar: Lätt dysplasi (CIN1) eller lätt skivepitelatyperi/ASC-US

Bakgrund:

Låggradiga cellförändringar i cellprov utgör i Sverige ca 70% av alla avvikande diagnoser vid cellprovtagning. Låggradiga cellförändringar läker ut spontant i hög utsträckning (ca 60% av CIN 1). Dock härrör en stor andel av histopatologiskt verifierad CIN2+, och en del fall med invasiv cancer, från indexprov med lättare cellförändringar. I svenska material har man funnit 8-32% CIN2+ bland kvinnor med ASC-US, och 17-55% bland kvinnor med cytologisk CIN1, och i allmänhet högre andel än i internationella studier, vilken är en av anledningarna varför vi i Sverige inte kan kopiera internationella rekommendationer. Studier har visat att handläggning med upprepat cellprov, jämfört med direkt kolposkopi, är förenat med sämre följsamhet till uppföljning och högre risk för invasiv cervixcancer och rekommenderas därför inte längre generellt i Sverige (ARG-rapport nr 63, SFOG). Under 2000- talet har andelen atypiska cellprover ökat kraftigt vilket innebär att en ökad andel kvinnor remitteras för kolposkopi. I en förnyad undersökning 2014 baserad på registerdata har Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention funnit att unga kvinnor, i åldern 23 – 27 år, inte löper någon ökad risk för cancerutveckling om ett prov med ASCUS/CIN1 följs upp med bara ett nytt cellprov. Förutsättningen är att en kolposkopiundersökning kan komma till stånd senast 6 mån efter indexprovet om även det upprepade cellprovet visar atypi.

I och med införandet av HPV-diagnostik ökar möjligheten att selektera fram vilka kvinnor med lättare cellförändringar som löper en högre risk att ha eller utveckla måttliga till svåra cellförändringar och erbjuda dem adekvat utredning och behandling. Samtidigt minskar risken för onödig provtagning och behandling av kvinnor i med lättare cellförändringar. HPV-positiviteten är åldersberoende. I en svensk studie av kvinnor med lätt skivepitelatyperi eller CIN1 var 75% av kvinnor under 35 år HPV-positiva, 44% över 35 år och 60% i hela gruppen (23-60 år). I gruppen under 29 år hade HPV-testen sämre diskriminerande förmåga eftersom 85% är HPV-positiva.

Triage av lätt skivepitelatyperi med hrHPV-DNA-testning har signifikant högre sensitivitet för CIN2+ jämfört med upprepat cellprov. Metoden ger samma säkerhet som direkt kolposkopi av alla kvinnor. Vid utredning med slyngbiopsi av alla hrHPV-positiva kvinnor med lätt skivepitelatyperi/CIN1 uppvisade 56% CIN2+. Förutsatt att HPV-analysen är av god kvalitet kan kvinnor under femtio år med ASCUS/CIN1 och negativ HPV-test i triage, återgå till rutinscreening. Kvinnor över femtio år bör också ta nytt cellprov efter tre år.

Med dagens lägre pris på HPV-test är triage ned till 23 år kostnadseffektivt, trots att endast 15% av de yngsta kvinnorna kan undgå kolposkopi. Alla kvinnor inkluderas alltså i triage.

Handläggning:

(Bilaga 3) Figur 1 ASCUS/CIN1

Alla screeningprover som uppvisar ASCUS eller CIN1 testas för onkogen (högrisk) HPV-DNA på befintligt vätskebaserat prov (reflextest). Cytologlaboratoriet ansvarar för att denna testning görs och för logistiken. När reflextest visar **närvaro av hrHPV DNA**, skickas båda provsvaren (cytologi och virologi) samlat till kopplad gynekologmottagning för kolposkopi. Gynekologmottagningen ansvarar för att kvinnan kallas och utreds.

Undantaget är kvinnor mellan 23 och 27 års ålder som ska erbjudas nytt cellprov. Om detta är normalt kan kvinnan återgå till screeningprogrammet. Om även det uppföljande provet visar atypi skall kvinnan kallas för kolposkopi. Denna kolposkopiundersökning ska ske senast 6 månader efter den första provtagningen i screeningprogrammet (indexprovet) Därför behöver det andra cellprovet planeras i tid så att detta är möjligt.

Om **hrHPV DNA test** däremot är **negativ vid triage** ska nytt cytologprov tas tre år efter indexprovet. Det innebär att kvinnor under 50 års ålder återgår till rutinscreening. Kvinnor över 50 år får särskild screeningkallelse efter 3 år.

Före vidare utredning av lätt dysplasi eller lätt skivepitelatypi/ASC-US kan man med fördel ge lokal östrogenbehandling vid postmenopausal atrofi. Vid utredningen görs kolposkopi och som rutin tas cytologprov (innan ättika anbringas).

Bokstäverna i textavsnittens början hänvisar till fig 1.

a. Om **kolposkopin är fullständig, ingen lesion** ses och **cytologprovet är avvikande** behöver hon följas upp via gynekologmottagningen. Flera alternativ finns beroende på säkerheten i kolposkopifyndet och tidigare screeninghistorik. 1) Ny koloskopi om ett år (förstahandsalternativ vid ASCUS/CIN1). 2) Nytt cellprov om ca. 6 mån 3) Ny kolposkopi inom 3 – 4 månader. Vid ny kolposkopi bör även vagina undersökas och px bör tas

b. Om **kolposkopin är fullständig, ingen lesion** ses och **cytologprovet är normalt**, tas nytt cytologprov av barnmorska vid gynekologmottagningen 12 respektive 24 månader efter indexprovet. Om dessa två prov är normala återgår patienten till ordinarie screeningprogram om hon är 50 år eller under. Är patienten 50 år fyllda ska hon erbjudas ytterligare tre prover vart tredje år alternativt en HPV-test. Detta görs vid gynnottagningen. Om cytologprovet vid någon kontroll är avvikande tas nytt cytologprov och kolposkopi görs.

c. Om **kolposkopin är avvikande** men **PAD och cytologprov normala** ska utredningen omvärderas. Det kan innebära ny kolposkopi och provtagning, eventuellt efter remiss för second opinion hos mer erfaren kolposkopist.

d. Om **kolposkopin är avvikande, cytologprovet är avvikande** men **PAD benigt** görs en diagnostisk kon alternativt s.k. blinda kvadrantbiopsier vid ny kolposkopi.

e. Om det **px** man tagit visar **CIN1-2** utreds kvinnan enligt de riktlinjer som framgår i detta vårdprogram.

f. Om **px** visar **CIN 3** ska kvinnan behandlas.

Om **kolposkopin är ofullständig** finns tre alternativa utredningsvägar beroende på om kvinnan har önskemål om bevarad fertilitet eller inte:

g. Om kvinnan **ej har avslutat sitt barnafödande** och uppvisar **normalt cytologprov** tas nytt cytologprov 12 respektive 24 månader efter indexprovet. Är dessa prov normala återgår hon till ordinarie screeningprogram. Det ska noteras att ofullständig kolposkopi är ovanligt hos kvinnor i barnafödande ålder.

h. Om kolposkopin är ofullständig samt det upprepade **cytologprovet är avvikande** bör som regel diagnostisk konisering utföras oavsett om barnafödande är avslutat eller inte. Utredningen kan dock individualiseras.

i. Om kvinnan har **avslutat barnafödande** och **uppvisar en ofullständig kolposkopi** bör som regel en diagnostisk kon göras. Utredningen kan individualiseras där hänsyn naturligtvis ska tas till HPV-DNA-fynd.

Cellprovet visar: Måttlig dysplasi (CIN2), Stark dysplasi (CIN3) eller Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H)

(Bilaga 4) Figur 2 Behandlad CIN2/3

Vid utredning av dessa cellförändringar finner man en mycket hög andel med CIN2-3 i vävnadsprover (66-89%) och 1,2 - 4,4% invasiv cancer enligt data från södra och västra Sverige.(2012) Överväldigande majoriteten av dessa kvinnor är hrHPV-positiva.

Handläggning: Samtliga kvinnor med dessa cellprovssvar ska kallas för undersökning inom tre månader efter provtagningsdatum för indexprovet. Höggradiga cellförändringar indicerar alltid fullständig utredning omfattande kolposkopi, px eller excisionsförfarande för histopatologi. HPV-DNA-test tillför primärt inget ytterligare. Om kolposkopifyndet överensstämmer med cytologprovet är behandling utan föregående px acceptabel.

Cellprovet visar: Skivepitelcancer

Den cytologiska diagnosen är aldrig diagnostisk och sätts då det är cytologisk misstanke på invasiv cancer. Diagnosen är ovanlig och i västra Sverige motsvarar dessa cellprover invasiv cancer i 58% (2010)

Handläggning: Utredning med kolposkopi och provexicision ska göras utan dröjsmål.

Cellprovet visar: Körtelcellsförändringar eller oklar atypi

Diagnoserna bör användas mycket sparsamt. Dessa cytologdiagnoser är förenade med hög risk för invasiv cancer varför de ska utredas utan dröjsmål. I Västra Götaland visar utredning av körtelcellsatypi 25% CIN2-3 och 19,5% cancer (inklusive corpuscancer) samtidigt som en stor andel prover inte motsvarar dysplasi och diagnosen har motsvarats av reaktiva förändringar. AIS (Adenocarcinoma in Situ) ger i 15% CIN2-3 och hela 76% cancer. Oklar atypi 28% CIN2-3 och 13% cancer.(2012). Körtelförändringar i cervix utgår alltid från TZ och AIS förekommer ofta samtidigt med CIN3/CIS och är multifokala i c:a 15%. Invasiv cancer från dessa är vanligen utgångna från cervix, mindre ofta från endometrium och i enstaka sällsynta fall från tubor eller ovarier. Uppföljning med endast förnyat cellprov eller HPV-testning är inte adekvat

Handläggning: Cytologisk körtelcellsatypi, adenocarcinom in situ (AIS) eller atypi av oklar celltyp, ska utredas omgående. Utredningen omfattar kolposkopi och px för alla patienter. Endometriediagnostik för kvinnor >40 års ålder eller om mellanblödningar har förelegat och kan övervägas också hos yngre. Vid körtelcellatypi eller oklar atypi och ofullständig kolposkopi, bör diagnostisk konisering (hög, smal) utföras på kvinnor som avslutat barnafödande, i annat fall görs cervixabrasio i lokalbedövning. Vid AIS i cytologprov rekommenderas diagnostisk hög konisering.

Om utredning inte visar cervixdysplasi eller atypi i endometriet, bör dysplasi/cancer i andra lokaler övervägas.

Utredning vid symtom eller avvikande fynd på portio

Vid riklig eller upprepad kontaktblödning, eller vid avvikande fynd på portio, ska invasiv cancer utan dröjsmål uteslutas med kolposkopi, biopsi och endocervikalt prov. Suspekta fynd kan t.ex. vara värtliknande förändringar på portio, polyp eller ektopi med avvikande makroskopiskt utseende eller synlig tumor. Cytologin är enbart vägledande för ytterligare diagnostisk utredning, t.ex. om kolposkopi och biopsi visar inkonklusiv eller benign bild. Normalt cytologprov som enda diagnostiska åtgärd utesluter inte cancer. Vid utredning av postmenopausal blödning bör cervixcancer uteslutas, i synnerhet vid tunt endometrium.

Handläggning efter utredning

CIN1 (i PAD)

Aktiv expektans är förstahandsval vid histologiverifierad CIN1. Detta gäller i synnerhet hos kvinnor som inte har avslutat sitt barnafödande. Om cellprovet visat CIN2+ är förutsättningen för expektans att kolposkopin ska vara fullständig och god hörsamhet till kontroller kan förväntas. Ny cytologi, kolposkopi och px rekommenderas efter 12 månader. Behandling vid progress.

CIN2 (i PAD)

Kvinnor under 25 år med CIN2 i PAD läker ofta ut sin dysplasi (i c:a 40%), varför man även i denna åldersgrupp i första hand bör **avstå från behandling** om kolposkopin är fullständig och efter att kvinnan har informerats noggrant och förväntas följa rekommendationer om uppföljande kontroller. Kontroller bör ske med kolposkopi och cytologi med 6-12 månaders intervall upptill 2 år, varefter man kan överväga behandling om lesionen inte läker ut.

AIS (i PAD)

Behandling av AIS kräver erfaren operatör. En hög konisering med kniv eller CO2-laser görs och resektatet ska vara i ett stycke. Hysterektomi bör utföras vid fall av tveksamhet angående radikalitet och som behandling hos perimenopausala och äldre kvinnor. Innan hysterektomi görs ska alltid en konisering göras för att utesluta invasiv cancer som kräver radikal hysterektomi.

Absolut indikation för behandling/diagnostisk kon:

- CIN3 eller AIS i histopatologi (Klinisk tumöranmälan till RCC)
- Histopatologisk CIN2 över c:a 25 års ålder.
- CIN1/lätt skivepitelatyperi (ASC-US), hrHPV-positivitet och ofullständig kolposkopi hos kvinnor med avslutat barnafödande.
- CIN2+ i cytologi och ofullständig kolposkopi.
- AIS i cytologprov där corpuscancer ej påvisats.

Relativ indikation för behandling/diagnostisk kon:

- Histopatologisk CIN1 som persisterar mer än 2 år.
- Histopatologisk CIN1 hos kvinnor med immunosuppression.

Behandlingsmetoder

Behandling bör i första hand ske i lokalanestesi på mottagning. Utbredda förändringar, svår anatomi och uttalat patientönskemål kan motivera behandling i narkos.

Behandling av CIN innebär att lesionen inklusive hela TZ avlägsnas. **Excisionsmetoder** föredras då man får en histopatologisk verifiering av radikalitet och lesionens natur. Utbredningen av lesionen och av TZ avgör behandlingens omfattning och val av behandlingsmetod. En låg konisering (6-10 mm) med slyng- eller nåldiatermi kan utföras på yngre kvinnor om TZ och dess lesion är belägen på ektocervix (TZ typ 1). Höjden bör vara minst 6 mm pga. att CIN ibland växer ned i kryptor. Om TZ är belägen helt eller delvis i endocervix (TZ typ 2 eller 3) måste en högre kon skäras ut med djup slyngdiatermi, nåldiatermi eller CO2-laser. Man bör i görligaste mån anpassa konens storlek till fertilitetsönskemål. Det är viktigt för den histopatologiska bedömningen att det atypiska epitelet inte blir brännskadat. Vid nåldiatermi eller laserexcision kan toppen med fördel skäras ut med kniv eller klippas bort för att undvika brännskada.

Vid AIS sker behandling med kniv eller laserresektion. Excisionen bör göras under kolposkopisk kontroll.

För att undvika postoperativ cervixstenos kan man överväga lokal östrogenbehandling före och efter konisering till kvinnor med postmenopausal östrogenbrist.

Destruktionsmetoder rekommenderas ej (elektrokoagulation, laserevaporisering). Långtidsuppföljning har visat att tidigare kryobehandling ger större risk för cervixcancer jämfört med resektionsmetoder (Melnikow2010). Om destruktionsbehandling ändå används måste följande kriterier vara uppfyllda: histologisk diagnos före behandling, hela TZ synlig, inga tecken på körtelatyperi eller misstanke om invasivitet. Kryobehandling bör ej utföras på dysplasiindikation.

Kombination av excision och destruktionsmetoder

Vid en central tydligt höggradig lesion med tydlig demarkation mot en utbredd låggradig förändring kan det vara tillrådligt att resecera den centrala förändringen och destruera den perifera för att minska vävnadsbortfallet från ektocervix. Preparatets orientering blir då extra viktig. Patologen måste informeras att man inte kan förvänta fullständig radikalitet på ektocervix.

Endocervikalt prov behöver inte tas rutinmässigt vid behandling av skivepitelförändringar, men cervixabrasio eller px vid endocervikala resektionskanten kan vara motiverat i vissa fall då man är osäker. Borstprov från endocervix utmönstras som metod, då laboratorerna har en osäkerhet kring denna provtagning och inga nationella eller internationella kriterier finns för bedömningen. Vid behandling av körtelförändringar och AIS ska cervixabrasio utföras.

Om **hysterektomi** planeras pga. dysplasi, tex vid recidiv efter tidigare behandling, måste invasiv cancer uteslutas innan hysterektomi görs. Detta görs säkrast med diagnostisk konisering och endocervikalt prov. Vaginala förändringar ska uteslutas med jod och gärna kolposkopi i samband med hysterektomin som helst bör göras vaginalt.

Omhändertagande av preparat

Små och tunna slyng- eller laserpreparat uppvisar ofta termiska skador i resektionsytorna. Slemhinnan och underliggande stroma krymper olika mycket vid fixering vilket leder till att preparatet kan deformeras. Preparatet blir då svårt att orientera vid hanteringen på laboratoriet, och detta kan inverka negativt på bedömlbarheten, i synnerhet avseende radikaliteten mot endocervix. Om konen behålls hel och nålmonteras samt preparatorienteringen framgår från medföljande uppgifter kan övre resektionsranden oftast bedömas på ett bra och säkert sätt. Konen bör därför behållas hel, undvik att orientera preparatet genom uppklippning. Om preparatet går sönder eller tas ut i flera delar är ändå montering av värde, för att underlätta orienteringen av preparatstyckena.

Monteringsanvisningar, Montering av preparat bilder, Mätning av preparatstorlek,Utskärning (Bilaga 5)

Rapportering av behandling

Dysplasi behandlingar rapporteras på särskild blankett eller med direktinmatning till Cytburken, RCC-Väst. Detta gäller även hysterektomi där dysplasi har varit en (del)indikation eller upptäckts en passant.

PAD-remiss/utlåtande

I anamnesdelen vill patologerna ha reda på:

- Indikation för åtgärden
- Biopsins placering i förhållande till SCJ
- Kolposkopiskt fynd, alt "blinda" biopsier
- Kolposkopisk diagnos?
- Ev. misstanke om invasivitet
- Vid koner – ev. tidigare behandling
- Ev graviditet, amningsatrofi, gestagenbehandling

Detta vill gynekologerna ha i svaret:

- Ingen skivepiteldysplasi, alternativt CIN 1, 2, 3.
- Finns körtelatyperi?
- Frånvaro av invasion ska kommenteras vid CIN3/AIS
- Dysplasins utbredning i preparatet (främst koner). (Liten? Utbredd? etc)
- Är den neoplastiska processen borttagen? Kan radikaliteten bedömas? Olika dysplasi grader och förekomst mot resektionsrand (Ex. CIN3 centralt och radikalt borttagen, CIN1 når ut i resektionsrand)

Uppföljning efter behandling

Uppföljning sker av två skäl. Det ena är att det finns risk att inte all patologisk vävnad har avlägsnats vid behandlingen. Det andra är att kvinnor som har precancerösa förändringar i cervix löper större risk än andra kvinnor att utveckla invasiv cervixcancer, även på lång sikt.

De flesta kirurgiska behandlingsmetoder leder till utläkning av dysplasi i cirka 90 %. Dysplasi i resektionsrand mot endocervix är den främsta riskfaktorn för kvarvarande dysplasi. I ca 80 % återfinns inte kvarstående CIN vid snar rekonisation varför dessa kvinnor inte rutinmässigt ska rekoniseras men däremot följas noggrant. Kvinnor >50 år svårare att följa och löper högre risk varför rekonisering eller hysterektomi ibland kan komma ifråga. Kvinnor som haft CIN3 har drygt dubbelt så stor risk som normalbefolkningen att utveckla cervixcancer. Denna risk är ännu högre, 5-15 gånger, för de kvinnor som är >50 år vid behandlingen och ökar ju äldre patienten är vid CIN3-diagnosen. Risken för cancer är oförändrat förhöjd mer än 25 år efter behandling. Mer begränsade data talar också för en förhöjd långtidsrisk även efter behandling av lägre grader av CIN. Det förefaller också finnas en förhöjd risk för cancer under åtminstone en tioårsperiod när behandling gjorts med hysterektomi, varför en begränsad uppföljning ska göras även i dessa fall. Nya data visar också att från 60-årsåldern ökar risken för de kvinnor som tidigare behandlats för CIN3 succesivt och kraftigt i förhållande till sina jämnåriga.

Syftet med uppföljningen är att hitta kvarvarande dysplasi och/eller recidiverande dysplasi.

Handläggning:

Kolposkopi, HPV-test samt cytologprov tas vid första postoperativa kontrollen, som ska vara en läkarkontroll. Patienten informeras om histopatologi efter behandling och om den långsiktiga uppföljningen.

Vanligtvis behöver rekonisering inte göras före första postoperativa kontrollen annat än vid mycket stark

misstanke om kvarvarande grav dysplasi.

Vissa kvinnor utvecklar med tiden stenosis vilket omöjliggör endocervikal provtagning. En uppföljningsplan ska upprättas för dessa. Mothåll med klotång efter lokalanestesi och lirkande via kolposkopi kan ibland möjliggöra för läkare att ta prov. Som enstaka insats för att få ett endocervikalt prov efter kanske upprepade prov utan endocervikala celler kan cervikotomi i lokalanestesi med kniv övervägas alt. sondering med Hegar 1-2 eller motsvarande. Förutom cellprov ska då också HPV-test tas. I många fall avstår man helt enkelt från endocervikal provtagning och nöjer sig med prov från portio i syfte att kunna tidigt upptäcka invasiv cancer. Hysterektomi p.g.a. provtagningssvårigheter är ytterst sällan motiverad.

Behandlad CIN1

Kontroll med kolposkopi, cytologi och HPV-test 6 månader efter behandling. Vid normala prover avslutas kontrollerna på gyn.mottagningen. Kvinnor som är >45 år vid behandling remitteras till kontrollfilen. Följs sammanlagt i 10 år. Övriga kvinnor återgår till screeningprogrammet.

Behandlad CIN2 OCH CIN3

En summering kan ses i, bilaga 4.

Radikalt behandlad:

Kontroll görs efter **6 månader**. Om då:

- Normal kolposkopi, cytologi och neg HPV-test:** remiss till kontrollfil, livslångt
- Normal cytologi och pos. HPV-test:** 12 mån senare kontroll Bm/sköterska på gyn.mottagning. Cellprov samt HPV-test. Om då HPV-test pos. och normalt cellprov: Ny kontroll till läkare för kolposkopi och nytt cellprov efter ytterligare 12 mån. Om cellprovet åter är normalt, nytt cellprov hos bm/sköterska på gyn.mottagning, 12 mån senare. Vid normalt prov: Remiss till kontrollfil.

Misstänkt ej radikalt behandlad (ej fria resektionsränder, och/eller cervixabrasio positivt):

Kontroll görs efter **4 månader**:

Fraktionerat cytologprov rekommenderas. Uppföljning i övrigt enligt ovan. Vid kvarstående misstanke om att patienten inte är radikalt behandlad kan rekonisation bli aktuellt. Hysterektomi kan i vissa fall övervägas.

Behandlad adenocarcinoma in situ

I normalfall uppföljning som efter CIN2/3 men värdet av cytologprov är ännu mindre känt än vid skivepitelförändringar varför individualisering ofta behöver göras.

Dysplasi behandlad med hysterektomi

Kvinnor med höggradig dysplasi i hysterektomipreparatet ska följas med cytologprov från vaginaltoppen vart tredje år i åtminstone 10 år. Om det inte är några särskilda provtagningssvårigheter, t.ex. "hundöron", kan detta göras inom det ordinarie screeningprogrammet om kvinnan är <45 år vid behandlingstillfället eller inom kontrollfilen om hon är >45 år.

Hysterektomerad med dysplasi i anamnesen

Höggradig dysplasi, där hysterektomi sker efter dysplasibehandlingen, bör följas med cellprov vart tredje år under 10 år räknat från dysplasibehandlingen. Vid tidpunkten för hysterektomin, där ingen dysplasi finns i preparatet, beräknas hur många år av denna uppföljning som kvarstår och provtagning planeras individuellt. Många kan nöja sig med att delta i screeningprogrammet ytterligare några år. Några följs med enstaka barnmorskebesök vid gynekologmottagning. Kvinnor med CIN1 i anamnesen får anses färdigbehandlade vid en hysterektomi och det finns inte övertygande belägg för att de behöver följas ytterligare.

Accidentellt upptäckt dysplasi

Dysplasi, accidentellt upptäckt vid hysterektomi följs upp som dysplasi behandlad med hysterektomi eller som dysplasi i anamnesen.

Kontrollfil

Kvinnor som genomgått behandling för PAD-verifierad CIN ska remitteras till kontrollfil om nedanstående krav är uppfyllda. Det innebär att de kommer att inkluderas som en särskild del av screeningverksamheten. De får inbjudningar från kallelsekansliet, kan omboka sin tid på samma sätt som ordinärt screenade kvinnor och prover tas vid barnmorskemottagningarna.

Kvinnor som inkluderas i kontrollfilen p.g.a. behandlad CIN2-3 ska följas vart tredje år, livslångt
Kvinnor >45 år med fullständigt utredd och behandlad CIN 1 inkluderas i kontrollfil under 10 år efter behandling.

För remittering till kontrollfil krävs fullständigt utredd och behandlad CIN och inga uppenbara svårigheter att ta adekvat cytologprov.

Endocervikala celler krävs för godkänt prov. Om sådana saknas ska provet tas om vid barnmorskemottagning. Laboratoriet informerar kallelsekansliet som kallar kvinnan. Om endocervikala celler saknas även vid denna nya provtagning ska laboratoriet återremittera till kopplad gynekologmottagning. Om provtagande barnmorska finner stora svårigheter att ta adekvat prov kan hen remittera kvinnan till den gynnottagning som ansvarar för barnmorskemottagningens avvikande prover. Gynnottagningen tar ställning till om kvinnan ska avföras från kontrollfil och fortsättningsvis kontrolleras vid gynnottagningen.

Risken för att utveckla cervixcancer hos kvinnor som behandlats för höggradig dysplasi ökar med stigande ålder. Provtagningen får dock inte bli en alltför stor belastning för en åldrad kvinna. Barnmorska vid BMM tar, i samråd med kvinnan, ställning till när kontrollerna ska avslutas. Detta är en individuell bedömning som grundar sig på ålder, svårigheter att genomgå undersökning och övriga provtagningssvårigheter. Vid tveksamhet kan barnmorska konsultera dysplasiansvarig gynekolog.

Screening och handläggning av kvinnor med immunosuppression

Alla kvinnor med immunosuppression t.ex. HIV/AIDS, kemoterapi pga. organtransplantation eller systemsjukdom löper högre risk att utveckla en CIN, multicentriska dysplasi och eventuellt cancer. Kvinnor med immunosuppression och cytologatypi bör därför alltid utredas, behandlas och följas upp av kolposkopist med intresse för dessa patienter..

Kvinnor med HIV/AIDS har en ökad risk för samtidig HPV-infektion (liksom övriga STD) och snabbare tendens till progress till CIN2+. Misstankar om en snabbare cancerutveckling har inte bevisats. Möjligen kan detta delvis bero på att färre kvinnor drabbas av AIDS idag. Recidiv och multicentriska dysplasi såsom VIN, VAIN och AIN förekommer ofta.

Vid diagnos bör cytologprov tas och om provet är normalt upprepas varje år och patienterna bör vara knutna till gynnottagning. Alla atypiska prov skall föranleda kolposkopi och påvisade förändringar skall avlägsnas. Uppföljning efter behandling ska göras enligt vårdprogram. Däremot ska fortsatta kontroller därefter göras med 12 månader intervall. Kvinnan bör inte utremitteras till kontrollfil. HPV-test ska inte användas vid utredning av HIV-positiva kvinnor med cytologatypi då förekomsten av högrisk HPV hos dessa kvinnor är hög.

Kvinnor med immunsupprimerande behandling vid transplantation har ingen ökad risk för samtidig HPV-infektion. Däremot är risken ökad för dysplasi och progress om sådan uppträder liksom risk för multifokal dysplasi inklusive hudcancer. Risken ökar med ökad behandlingstid och dos. Äldre preparat såsom azatioprin (Imurel[®]) tycks ha högre risk än ciklosporin (Sandimmun[®], Ciklosporin[®]). Samtidig cortisonbehandling ökar risken. I anslutning till diagnos eller då behandling inletts bör kvinnor mellan 23-60 år ta ett cytologprov om inte detta gjorts de senaste 2 åren. Om provet är normalt och ingen tidigare anamnes på CIN/ cytologatypi föreligger deltar dessa kvinnor i ordinarie screeningprogram. Kvinnor med tidigare anamnes på CIN följs med 1-2-årsintervall. Alla cytologatypier ska utredas av erfaren kolposkopist som också ska svara för behandling och uppföljning på samma sätt som ovan.

Kvinnor med andra tillstånd med immunsupprimerande behandling som t.ex. reumatiska sjukdomar, annan icke-genital cancer, långvarig kortisonbehandling kan delta i ordinarie screeningprogram. Atypier ska utredas som hos andra kvinnor.

Handläggning av cytologatypi under graviditet

Symtom som **icke-obstetrisk blödning eller makroskopiska cervixförändringar** ska utredas skyndsamt med cytologprov, kolposkopi och riktade px. Syftet med provtagning under graviditet är främst att utesluta invasiv cancer.

På cytologprovsremissen ska det tydligt framgå att kvinnan är gravid då dessa prov ska handläggas skyndsamt på laboratoriet.

Vid avvikande eller obedombart cellprov, som kan tänkas vara orsakat av infektion, bör nytt prov tas skyndsamt efter eventuell behandling. I alla andra fall ska kolposkopi utföras snarast möjligt av erfaren kolposkopist. Vid kolposkopiska avvikelser ska riktade biopsier tas för PAD. Kolposkopiscorensystemet Swedescore kan användas på gravida. Vid scoringpoäng ≤ 4 behöver inga biopsier tas och vid scoringpoäng 5-7 bör enstaka biopsier tas för att utesluta CIN2+. Vid scoringpoäng ≥ 8 bör multipla biopsier tas, alternativt slyngbiopsier utföras, för att utesluta mikroinvasiv cancer. I vissa utvalda fall kan konisering behöva göras, för att utesluta mikroinvasiv eller invasiv cancer. Konisering bör dock helst undvikas under graviditet p.g.a. viss ökad risk för missfall och prematurbörd. Enstaka biopsier och slyngbiopsier ökar inte denna risk.

Cervixabrasio är sällan nödvändig, då transformationszonen är lätt tillgänglig på grund av den gradvisa evertering av cervixslemhinnan som sker under graviditeten. Riktade biopsier kan tas utan bedövning och tillräcklig blodstillning uppnås genom tryck med tork innehållande väl utkramad gasvävstork med järnkloridlösning eller med t.ex. lapispenna. Inför slyngbiopsi injiceras Carbocain/adrenalin lokalt i portio och blodstillning efter utförd biopsi bör göras med försiktig spraykoagulation. Risken för blödningar och även förtidsbörd ökar vid stora excisioner om dessa utförs efter 27:e graviditetsveckan.

I varje fall av PAD-verifierad CIN2+ bör ny undersökning med kolposkopi och cytologprov utföras ytterligare en gång under graviditeten, lämpligen i graviditetsvecka 28-30. Denna tidpunkten väljs för att man ska kunna förlösa om behandling av ev. invasiv cancer kräver det. CIN1 behöver däremot inte nödvändigtvis värderas mer under graviditeten. Cytologprov med lätt skivepiteltypi (ASC-US) eller CIN1 som inte biopsierats i tidig graviditet t.ex. på grund av avsaknad av kolposkopisk förändring bör dock genomgå förnyad kolposkopisk och cytologisk bedömning omkring graviditetsvecka 28.

Om PAD och riktade biopsier utfallit negativt trots suspekt cytologi \geq CIN2 eller svårvärderad kolposkopi bör ny värdering ske snarast, möjligen kan här försiktiga excisioner med slyngdiatermi övervägas.

Vid misstanke om invasiv cancer bör man, trots något ökad risk för prematuritet, utföra konisering för att säkerställa diagnosen. Snabb svar och diskussion med patolog vid minsta tveksamhet rekommenderas. Om invasiv cancer kan uteslutas, bör man avvakta med behandling till efter förlossningen.

Cirka 3-4 månader efter förlossningen ska ny bedömning och ställningstagande till behandling genomföras. Tidpunkten för bedömning post partum kan i vissa fall vid PAD-verifierad CIN3 tidigareläggas till 6-8 veckor efter förlossningen för att utesluta progress till cancer. I de fall där utredningen under graviditeten varit suboptimal kan multipla px respektive cervixabrasio redan någon vecka efter förlossningen i enbart diagnostiskt syfte övervägas för att utesluta en försummad occult cervixcancer. Konisation med slyngdiatermi eller laser är i detta skede inte lämpligt på grund av ökad blödningsrisk. Om cancer kan uteslutas avvaktas med definitiv behandling till ca 4 månader efter förlossning.

Vid kolposkopi post partum kan man normalt se höggradig dysplasi efter ättika, och riktade biopsier kan tas. Vid oklara kolposkopiska förändringar bör biopsier tas. Förbehandling med lokalt östrogen behövs ej.

Uppföljning

Kvalitetsmått

Mått	Målnivå	Kommentar
Andel ASCUS/CIN1 som följs upp inom 6 mån	≥ 90 %	Processregistret mäter cellprover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år. HPV-test, nytt cellprov, PAD och/eller kolposkopi räknas som uppföljning. Kolposkopi utan morfologi registreras separat.
Andel höggradigt avvikande cellprover som följs upp inom 3 mån.	≥ 90 %	Cellprover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år. Cytologi eller PAD eller kolposkopi räknas som uppföljning. Kolposkopi utan morfologi behöver

		registreras separat.
Andel benigna resektionsbehandlingar (koner)	Alla åldrar: $\leq 15\%$ < 40 års ålder: $\leq 10\%$	Redovisas som 1) benigna resektionsbehandlingar hos alla samt 2) benigna resektionsbehandlingar hos kvinnor < 40 års ålder
Andel koner med CIN2+/AIS i PAD	< 40 års ålder: $\geq 75\%$	
Re-behandlingar inom ett år	< 5 %	Ny behandling inom ett år efter behandling för dysplasi
Negativa re-behandlingar		Re-behandlingar med benigt PAD. Ska vara minimalt, men ingen målnivå är uppställd.

Dessa mått är nationella, fastlagda av Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention.

Bilagor:

- 1 Kvalitetsmått, checklista
- 2 Kolposkopi
- 3 Figur 1 ASCUS CIN1
- 4 Figur 2 Behandlad CIN2_3
- 5 Monteringsanvisningar, Montering av preparat bilder, Mätning av preparatstorlek, Utskärning
- 6 Protokoll kolposkopiscoring Swedescore
- 7 Mall för orientering av konpreparat

Arbetsgrupp

Christina Björkenfeldt-Havel, Överläkare Skaraborgs sjukhus Skövde
Anne Ekeryd-Andalen, Överläkare NU-sjukvården NÄL Trollhättan
Cecilia Kärrberg, Överläkare SU Göteborg
Lennart Blomqvist, Överläkare Borås
Britt-Marie Zetterberg, Överläkare NU-sjukvården NÄL Trollhättan
Zeyad Saleem, Överläkare Hallands sjukhus Halmstad
Björn Strander, Överläkare, processägare Regionalt cancercentrum väst
Mia Westlund, Utvecklingsbarnmorska Regionalt cancercentrum väst