



SVENSK FÖRENING  
FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI  
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP  
FÖR

CERVIXCANCERPREVENTION

# Cervixcancerprevention

Rapport nr 63  
2010

# Arbets- och Referensgruppen för Cervixcancerprevention

Nr 63  
2010

## Cervixcancerprevention

Riktlinjer för utredning, behandling och uppföljning  
av cervikal intraepitelial neoplasia (CIN)

### *Redaktionsgrupp:*

Bengt Andrae	KK Gävle Sjukhus – ordförande
Kristina Elfgren	KK Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge – sekreterare
Björn Strander	Onkologiskt centrum Västra sjukvårdsregionen

### *Övriga författare:*

Pontus Bjerre	KK Centrallasarettet Karlstad
Lena Dillner	Klinisk mikrobiologi Laboratoriemedicin Skåne
Lennart Kjellberg	KK Norrlands Universitetssjukhus Umeå
Cecilia Kärrberg	KK Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Lisbeth Liest	Onkologiska kliniken Universitetssjukhuset Linköping
Sven-Eric Olsson	KK Danderyds Sjukhus
Walter Ryd	Klinisk patologi och cytologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Thomas Rådberg	KK Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Lena Silfverdal	KK Norrlands Universitetssjukhus Umeå

---

Redaktör:	ARGUS Professor Ulf Högberg, Kvinnokliniken, Norrlands Universitetssjukhus
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB



# Innehåll

Förord.....	5
Ordförklaringar, definitioner och evidensgradering .....	7
Översikt .....	11
Organisation .....	17
Den neoplastiska processen .....	23
Metoder för att diagnostisera HPV.....	25
Primär prevention av HPV-infektion.....	29
Cytologiska screeningmetoder .....	33
Cytologisk och histopatologisk nomenklatur .....	35
Kolposkopi och andra utredningsmetoder .....	39
Utredning av atypiska cellprov – översikt .....	43
Handläggning av lätt skivepitelatyperi (ASC-US) eller CIN1 .....	45
Flödesschema 1 - lätt skivepitelatyperi (ASC-US) / CIN1 .....	51
Handläggning av CIN2, CIN3, oklar atypi, misstanke på höggradig dysplasi (ASC-H) eller misstanke om cancer .....	53
Flödesschema 2 - höggradig cytologi .....	55
Handläggning av kvinnor med körtelscellsförändringar eller misstanke på adenocarcinoma in situ (AIS) .....	57
Handläggning av atypiskt cellprov under graviditet .....	59
Screening och handläggning av kvinnor med immunosuppression .....	65
Behandling av dysplasi .....	69
Uppföljning efter behandling .....	75
Flödesschema 3 - uppföljning efter behandling .....	79
Komplikationer till behandling .....	81
English summary .....	85



# Förord

Cervixcancerpreventionen bygger på en beprövad screeningorganisation som är basen för kommande förändringar. Dessa behöver samordnas regionalt och nationellt. Vårdkedjornas, styrgrupper behöver tydligt ansvar och mandat, där gynekologer och barnmorskor ska delta vid sidan av laboratorieprofessioner och administrativt ansvariga.

Nuvarande screening bygger på rekommendationer från Socialstyrelsen. Kvinnor mellan 23 och 50 års ålder kallas till provtagning vart tredje år vilket glesas ut till vart femte år upp till 60 års ålder då kallelserna upphör. Med denna ARG-rapport presenteras SFOGs riktlinjer för cervixcancerprevention, systematisk kunskapsöversikt av ämnesområdet, beaktande av de psykosociala villkoren för cervixcancerscreening, flödesscheman och beslutstöd för handläggning av avvikande cellprov. Arbetet har utförts av SFOGs arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention (C-ARG) i samarbete med Svensk Kolposkopiförening.

## Huvuddragen i SFOGs riktlinjer från 2010

**Multidisciplinära styrgrupper** med mandat att samordna screeningprogrammen skall finnas i varje län och region.

### **Krav på utbildning av kolposkopister**

Kolposkopisk skicklighet och detaljerad kunskap om handläggning är avgörande i den svåra balansgången att fånga dysplasi och tidig cancer innan de hotar patientens hälsa och fertilitet och samtidigt undvika överbehandling som kan medföra risk för komplikationer t.ex. prematuritet.

**HPV-tester** införs på vissa nivåer i screeningprogrammet.

### **Handläggningen av avvikande cellprovsvynd i screeningen stramas upp**

**Lätt dysplasi, CIN1 och Lätt skivepitelatyptyp/ASCUS**, är de överlägset vanligaste diagnoserna för avvikande cellprover. Flertalet är reaktiva och reversibla men bland dessa diagnoser finns också de flesta fallen av det som efter utredning visar sig vara höggradig dysplasi. Hittills rådande strategi att antingen följa förändringarna cytologiskt eller att remittera alla fall till kolposkopi och biopsi är otillräckligt respektive resurskrävande. Därför rekommenderas istället sortering (triage) med HPV-testning av de lätta förändringarna inom ramen för screeningen för att selektera ut de förändringar som kräver kolposkopi och eventuellt behandling, i vissa åldrar.

**Höggradiga cellförändringar, CIN2-3** Miss-tänkt höggradig dysplasi, ASC-H oklar atypi och körtelatyptyp, flaggar i hög utsträckning för behandlingskrävande dysplasi och skall direkt remitteras till utredning av utbildad kolposkopist.

### **Handläggning av cellförändringar hos yngre kvinnor**

Utredningen avser att fastställa om screeningfyndet motsvaras av en precancerös lesion och om den behöver behandlas. Handläggningen skall anpassas till risken för progression till cancer, patientens ålder, och till patientens önskemål om att avstå från operation t.ex. för bevarande av fertiliteten. Låggradiga PAD-verifierade lesioner (CIN1) hos kvinnor under 40 år bör i första hand följas. Under vissa omständigheter kan detta också gälla CIN2 hos de yngsta kvinnorna.

### Uppföljning efter dysplasibehandling

HPV-test kan utföras vid andra kontrollen, 12 månader, efter behandling av höggradig dysplasi. Förlängd uppföljning i minst 25 år förbi 60-årsgränsen. Dysplasi/kontrollfil rekommenderas som stöd för kallelserna.

**Gravida kvinnor** skall erbjudas cellprov om det gått mer än 2,5 år senaste prov och kolposkoperas vid avvikande fynd för uteslutande av invasion, men behandling av dysplasi kan skjutas till efter graviditeten.

**Kvinnor som ej deltagit i screening** inom rekommenderade intervall ska erbjudas provtagning i samband med gynunderökning av annan orsak

### Registrering av HPV-data

En nationell standard för registrering och rapportering av HPV-svarsdata har tagits fram och är en förutsättning för ett effektivt införande och utvärdering av HPV-teknologi i screeningprogrammen.

Vi har även i rapporten beaktat och ger kunskapsunderlag för de förändringar som nu är på gång inom cervixcancerpreventionen:

- Vätskebaserad cytologi är under införande i flera län vilket ger möjlighet till reflextestning HPV.
- Olika kombinationer av cytologi, HPV-testning och organisatoriska, IT-baserade, lösningar för att öka täckningsgraden prövas och utvärderas i olika delar av Sverige, bl.a. inom ramen för kontrollerade studier.
- Organiserad vaccination mot HPV är under införande och kommer att ges i skolan till flickor födda 1999 och senare från höstterminen 2010.

Mars 2010

För SFOG

*Bengt Andrae*  
*Kristina Elfgrén*  
*Björn Strander*  
C-ARG

*Ulf Högberg*  
ARGUS  
Ordf SFOG

# Ordförklaringar, definitioner & evidensgradering

*Se även kapitlen om Utredningsmetoder, Cytologisk nomenklatur och Virologiska metoder*

## Akronymer = förkortningar av initialer

AIS	Adenocarcinoma In Situ
ASC-H	Atypical Squamous Cells - cannot exclude HSIL
ASC-US	Atypical Squamous Cells - of Undetermined Significance
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIS	Cancer In Situ (ingår i begreppet CIN3)
CxCa	Cervixcancer
HC2	Hybrid Capture 2 - en HPV DNA test
HPV	Humant PapillomVirus
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion
LBC	Liquid Based Cytology – vätskebaserad cytologi
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
Pap smear	Papanicolaou smear – konventionellt cellprov
Px	Provexcision – biopsi med tång
PCR	Polymerase Chain Reaction
SCJ	Squamo-Columnar cell Junction
SNOMED	(Systematic NOmenclature of MEDical terms) Diagnospecifika koder för cytologi och histopatologi. Premaligna tillstånd har slutsiffra 2 och malignitet har alltid slutsiffra 3
STI	Sexually Transmitted Infections
VLP	Virus Like Particle
TZ	TransformationsZonen



**Begrepp och termer som ofta sammanblandas**

Atypi	Cytologiska avvikelser som kan vara benigt reaktiva eller signalera dysplastiska förändringar i histopatologi
Avvikande cellprov	Ett cellprov som inte är normalt, kan även vara reaktivt
Cancer	Invasiv epitelial tumör
Cellförändringar	Dysplasi eller precancerösa förändringar
Cytologisk diagnos	Kan motsvaras av olika histopatologiska diagnoser
Dysplasi	En förändring där möjligheten för utveckling till cancer föreligger.
Dysplasifil eller Kontrollfil	En funktion inom screeningprogrammet som hanterar kallelser till kvinnor som behandlats för höggradig dysplasi
Hörsamhet	Andel kallade kvinnor som lämnat prov
Indicerat cellprov	Prov taget pga symtom eller vid utredning/uppföljning. Används ibland oegentligt även för opportunistiska screeningprover
Lätt skivepitelatypti	Kallades tidigare svårvärderad skivepitelatypti (ASCUS)
Ofullständig kolposkopi	Då den cervikala begränsningen av TZ inte är synlig i kolposkopet
Oklar atypi	Klart dysplastiska celler av oklart ursprung
Opportunistisk (spontan) screening	Prov taget utan symtom på kvinnans eller provtagarens initiativ
Organiserad screening	Prover tagna på kvinnor efter kallelse enligt rekommendationen
Progressionsmarkör	Indikator talande för dysplasi progression/malignifiering
Reflextestning	Då ytterligare analyser görs i ett befintligt vätskebaserat prov. T ex HPV-test i triage vid lätt skivepitelatypti (ASCUS)
Screeningprogram	Organisation och vårdkedja för implementering av screeningrekommendationerna – inklusive utredning, behandling och uppföljning av screeningfynd samt monitorering av verksamheten
Triage	Sortering av vilka låggradiga cellförändringar som skall remitteras till utredning med kolposkopi
Täckningsgrad	Andel av befolkningen inom åldersgränserna som lämnat prov inom avsett tidsintervall
Uppföljning	Kontroller på kort och lång sikt efter behandling
Utredning	Undersökning huruvida ett avvikande cellprov motsvaras av en dysplasi

## Organisationer

ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
BSCCP	British Society for Colposcopy and Cervical Pathology
C-ARG	Arbets och Referensgruppen för Cervixcancerprevention inom SFOG - tillika Svensk Kolposkopiförening
ECCA	European Cervical Cancer Association
EFC	European Federation for Colposcopy <a href="http://www.e-f-c.org">www.e-f-c.org</a>
Eurogin	EUropean Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia <a href="http://www.eurogin.com">www.eurogin.com</a>
IARC	International Agency for Research on Cancer – WHO <a href="http://www.iarc.fr">www.iarc.fr</a>
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy <a href="http://www.ifcpc.org">www.ifcpc.org</a>
IPV	International Papillomavirus Conference

### Kriterier för screening enligt WHO (1, 2)

Sjukdomen skall vara vanlig och en börda för individ och samhälle, även ekonomiskt.

Förloppet från latent till klinisk sjukdom ska vara känt.

Det skall finnas en säker och känslig undersökningsmetod.

Det skall finnas en verksamt behandling.

Tidigt ställd diagnos och tidigt insatt behandling skall leda till bättre prognos.

Undersökningen skall vara accepterad av den befolkningsgrupp som skall undersökas och vara kostnadseffektiv

Screeningprogram skall vara planerade, främja jämlikhet, omfatta hela vårdkedjan, och utvärderas regelmässigt.

### Evidensgradering (3)

Evidensgrad 1 – starkt vetenskapligt underlag; minst två studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.

Evidensgrad 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag; en studie med högt bevisvärde plus minst två med medelhögt bevisvärde (ex stor studie med kontroller och matchade grupper).

Evidensgrad 3 – begränsat vetenskapligt underlag; minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensgrad 4 – enbart studier av lågt bevisvärde eller avsaknad av studier. Expertutlåtanden eller professionell konsensus.

## Referenser

1. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO Geneva. 1968.
2. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. WHO Bulletin. 2008; 86:241
3. SFOG. Metodbok för evidensbaserad gynekologi och obstetrik. ARG Rapport nr 50. 2004; 24

# Allmän översikt

## Historik

Globalt sett är cervixcancer den näst vanligaste tumörsjukdomen och den tredje dödligaste i världen. 80% av fallen inträffar i låginkomstländer och är där den vanligaste dödsorsaken bland kvinnor i fertil ålder (1). Den situationen råder även Östeuropa men i Sverige (2) är sjukdomen bara en femtedel så vanlig som till exempel bröst-, colon- eller lungcancer. Det beror på att sjukdomen är förebyggbar och att screening för upptäckt och behandling av de symtomfria förstadierna som kallas dysplasi har genomförts på ett organiserat sätt i fyrtio år.

## Organiserad screening

Screening har hittills genomförts med konventionell cytologi enligt Papanicolaou.

Incidensen har gått ner med 67% på fyrtio år och mortaliteten ännu mer (3, 4). Eftersom bakgrundsriskerna, framför allt den sexuellt överförda infektionen med HPV har ökat (5, 6), kan man nu på goda grunder misstänka att incidensen skulle ha ökat utan screening. Screeningeffekten är bäst mot skivepitelcancer. Screeningupptäckta cancerfall har lägre stadier än fall som upptäcks vid symtom, speciellt hos kvinnor som ej lämnat prov på länge. Effekten är mindre god mot adenocarcinom men även där ser man en signifikant lägre incidens bland screenade, i synnerhet hos avancerade stadierna (7).

Deltagandet är den viktigaste faktorn för framgång och den kan beskrivas i termer av hörsamhet till screeningerbjudande och täckningsgrad (7). Tätt provtagning ger inget extra skydd och det är ett intresse för både individer, folkhälsa och sjukvårdsekonomin att man får en jämn provtagning i befolkningen.

Kvinnor över 60 år som aldrig haft cellförändringar vid följsamt genomförd screeningprovtagning är en lågriskgrupp (8,9) och därför har man valt att inte bjuda in några kvinnor till screening efter den åldern. Emellertid inträffar en tredjedel av alla cervixcancerfall bland kvinnor över 65 års ålder som inte lämnat prov inom sju år, däribland hälften av de fall som leder till döden. Här finns anledning att försöka avgränsa riskgrupper för riktad screening hos kvinnor äldre än 60 år (10-12).

Organiserad screening ger bättre täckning än s.k. opportunistiska screening som sker på eget initiativ. Omfattande utvärdering har gjorts (13-17). Den senaste svenska rekommendationen kring screening är Socialstyrelsens från 1998 (18). Programmen i Sverige är sedan 60-talet organiserade länsvis med ökande regionalt samarbete i storstadsregionerna. I flertalet program utgår kallelserna från cytologlaboratorierna som med hjälp av befolkningsregistret identifierar och bjuder in kvinnor när tre eller fem år gått från senast tagna cellprov. I enstaka län kallas i stället utifrån födelseår (19). För att undvika resurskrävande överprovtagning ingår, i flertalet län, de opportunistiskt tagna proverna i databaserna. Därmed besväras inte heller de kvinnor som väljer att ta prov på eget initiativ av kallelser i onödan (20).

## Styrka

Cervixcancerscreeningens styrka är att den mycket väl uppfyller WHO:s kriterier för screening (21); Det skall vara en allvarlig vanligt förekommande sjukdom med ett identifierbart prekliniskt stadium som enkelt kan behandlas med liten skada. Åtgärden ska avsevärt sänka incidensen och förbättra

prognosen bland inträffade fall. Organiserad screening har visats ha en god effectiveness d.v.s. programmets förmåga att under rutinmässiga förhållanden skydda befolkningen mot en specifik sjukdom (22).

Screeningprogram för cervixcancer skiljer sig från annan cancerscreening eftersom man inte bara kan minska dödligheten bland inträffade fall utan att man framför allt kan minska incidensen och därigenom dödligheten genom att man upptäcker och tar bort förstadier.

Svensk screening har internationellt sett hög täckning, billig provtagning och låg överprovtagning (se kapitlet Organisation). Incidens och mortalitet av invasiv cancer över tid är låg och sjunkande. Stadiefördelningen innebär god prognos för de fall som uppträder trots screening. Organisationen är rationell, enkel och datoriserad. Den bygger på rutinmässigt förda register och provtagningen sker av barnmorskor i primärvården.

Vi har nu i Sverige cirka 430 fall av cervixcancer årligen varav cirka 140 leder till döden (7,19). Av dessa cancerfall inträffar knappt 100, d.v.s. en knapp fjärdedel, hos deltagare i screeningen varav ett tjugotal avlider inom fem år. De cancerfall som upptäcks i screening är oftast mikroinvasiva och framgångsrikt botbara vilket är mycket uppmuntrande för den som tvekar att delta i screening av rädsla för cancerupptäckt. Det dör sju kvinnor per år i screeningupptäckt cancer. Det är stor skillnad mot symtomupptäckta cancerfall där det dör cirka 135 kvinnor per år varav 110 inte har lämnat prov inom avsett tidsintervall (23).

## Svagheter

Screeningen når många kvinnor, men inte alla, och det är framför allt de som inte tagit cellprov inom avsedda intervall som insjuknar och dör. Även om vi skulle byta till en känsligare screeningmetod så är suboptimal täckning fortsatt ett problem för screeningorganisationen att ta itu med. Det kan exempelvis påverkas genom tydligare information, bättre kallelser, möjligheter att omboka till en tid

som passar bättre och slopad avgift för provtagningen. Avgifter i den kallade screeningen motverkar syftet att nå dem som bäst behöver delta i screeningen (24).

Kvinnor som av olika skäl inte deltagit i screening kan emellertid fångas upp och erbjudas provtagning när de söker av andra skäl som vid graviditetskontroll, preventivmedelsförskrivning, abort, smärtproblematik och äldre kvinnor som söker för prolaps eller inkontinens.

Det finns en avsevärd cancersjuklighet och dödlighet bland kvinnor som inte lämnat prov inom screeningintervallen, i synnerhet i åldrarna över 60. Samtidigt är nyttan av screeningen i åldrarna under 25 mycket tveksam (11,25) och sannolikt överdiagnosticeras och överbehandlas kvinnor i dessa åldrar. Dessa iakttagelser behöver analyseras närmare och åldersgränserna kan komma att behöva justeras uppåt framöver.

Sensitiviteten i det enskilda cellprovet är låg och kräver upprepad provtagning. Avläsningen av proverna är subjektiv och förutsätter kompetensen hos cytodiagnostiker som är ett bristyrke i stigande grad. En stor andel av de avvikande cellproverna är svårbedömda och leder till vaga oroande besked, upprepad provtagning och läkarbesök. Långdragna efterkontroller binder patienten i upplevelsen av att vara sjuk. Cellförändringar är symtomfria men besked om screeningfynd med åtföljande utredning upplevs av många som en hotfull sjukdom i sig (26).

## Möjligheter och utmaningar

Vi har nu kunskaper om etiologi och patogenes som ger möjlighet till primärprevention med vaccination. Nästan alla cervixcarcinom, d.v.s. epiteliala tumörer utgående från transformationszonen, är HPV-relaterade (27, 28). Adenocarcinom är i hög grad relaterade till HPV-typerna 18 och 45 och småcelliga carcinom är nästan uteslutande HPV 18 relaterade (29). Även dessa histologiska typer fångas i cytologisk screening men mindre effektivt än

skivepitelcancer. Prognosen för adenocarcinom är inte sämre än för skivepitelcancer men småcellig cancer har en klart sämre prognos.

Vi står nu inför möjligheten att förbättra screeningen ytterligare med lovande metoder samtidigt som HPV-vaccination rimligen kommer att minska dysplasi- och cancerförekomsten i kommande generationer.

Utmaningen för cervixcancerpreventionen är flerfaldig: färre cancerfall, minskad cancerdödlighet, färre oroade kvinnor, mer koncisa utredningar och skonsammare behandlingar. De som fångas upp ska få klara besked och antingen snabbt återföras till rutinscreeningen efter ett frikännande triage med koncis och tydlig handläggning alternativt bli kompetent utredda och vid behov behandlade. Med högre täckningsgrad, precisare screeningtest och progressionsmarkörer, kan screening komma att genomföras glesare screeningintervall (15,17,30). Allt det kräver en utvecklad organisation där gynekologer i egenskap av mödrhälsovårdsöverläkare och dysplasiansvariga måste delta aktivt.

Den allmänna vaccinationen av unga flickor mot HPV inger stora förhoppningar men effekten på cancerincidens och mortalitet kommer att låta vänta på sig. Vaccinerna täcker inte alla HPV-typer och det kommer att vara avgörande hur lång tid vaccinerna har effekt, något som inte är känt idag. Strategin är att få en hög vaccinationstäckning bland unga flickor innan sexualdebut genom allmän vaccination i skolan och då även skydda befolkningsgrupper som är mindre benägna att delta i screeningen.

Screeningprogrammet måste fortsätta men också förberedas för förändringar. Screening kan komma att utföras med känsligare metoder. Exempelvis är vätskebaserad cytologi under införande dels för att det ger en högre kvalitet på cytologin, ger en möjlighet att automatisera så att den cytodiagnostiska kompetensen kan utnyttjas bättre, men inte minst för att det ger möjlighet att analysera samma prover med molekylärbiologiska metoder för till exempel HPV utan förnyad provtagning. Det

pågår också en diskussion om införande av primär screening med HPV-test men konsekvenserna för den fortsatta handläggningen måste analyseras i enlighet med Wilson-kriterierna så att det inte skapas nya patientgrupper där handläggningen är oklar. Vi måste nå alla de kvinnor vi når nu och öka deltagandet ännu mer. Ny teknologi kan i framtiden ge möjlighet till provtagning vid färre tillfällen vilket kräver påminnelser (30). Screeningen skall fånga upp behandlingskrävande förstadier utan att utsätta kvinnor för onödiga utredningar och behandlingar av lätta och självläkande förändringar. Erfarenheterna och infrastrukturen i den cytologiska screeningen behöver kompletteras för att kunna hantera både cytologi och HPV-information.

Potentiella förbättringar finns inom räckhåll och ska gynna både individ, folkhälsa och samhällsekonomi. Målet, satt av EU, är 85% täckningsgrad men det uppnås inte i något land. Utöver de kallade proverna som tas hos barnmorskor så registreras de opportunistiskt tagna proverna hos läkare. Därigenom kan man uppnå målet att uppnå hög täckning, utan besvära de kvinnor som föredrar provtagning på eget initiativ med onödiga kallelser, och överprovtagning kan undvikas. På samma sätt behöver resultaten av genomförda HPV-tester vara tillgängliga för den som bjuder in till fortsatt screening. Mer än 95% av alla kvinnor har normala prover men årligen får cirka 20 000 besked om att de har avvikande cellprov som behöver utredas och cirka 8000 av dem genomgår sedan dysplasibehandling, vanligen i lokalbedövning på gynekologmottagning.

Fler kvinnor behöver bli provtagna i rätt tid och färre kvinnor skall behöva dras in i onödiga utredningar. Ett ostrukturerad införande av nya metoder har liten chans att vare sig minska sjukligheten spara resurser eller oroa färre kvinnor. Screeningorganisationen är en utmärkt bas för implementering av förändringar. Samarbetet mellan olika delar av landet, olika professioner och verksamhetsområden har utvecklats men måste få en fastare struktur.

## Professionell handläggning minskar oron

De psykologiska aspekterna skall inte underskattas. Det är viktigt att i klinisk praxis undvika att sjukliggöra de kvinnor som har de symptomfria förstadierna vi letar efter och att man understryker hälsoaspekten. Redan beskedet om att ett cellprov eller ett HPV-test är avvikande är psykologiskt påfrestande (26,32,33). På samma sätt som för cellförändringar behöver vi kunskap om kvinnors reaktioner på besked om HPV-infektion för att minimera risken för stigmatisering och skam. Budskapet att screeningprovet är viktigt och livräddande måste följas av ett planerat omhändertagande då avvikelser påträffas. Vi skall därför vara genomtänkta och noggranna i informationsmaterial och i patientkontakter. Vi ska undvika att testa de redan frikända och återföra så många som möjligt från klinikerna till screeningorganisationen.

Det är ett mål att färre kvinnor behöver oroas, utredas och eventuellt behandlas. Vi kan anstränga oss att ge ett snabbare omhändertagande, ge klarare besked och använda professionellt utformad information. Vi behöver informera och stödja på ett sådant sätt att vi minskar den oro som utlöses vid besked om ett avvikande cellprov. Vi kan förbereda genom att göra klart redan vid inbjudan till screening att provet inte är till för att bekräfta hälsa utan att det är bra att hitta dysplasi eftersom detta ger möjlighet att skydda mot cancer. Vi ska ha metoder med en sådan precision att kvinnan inte fastnar i ett kontrollsystem - vare sig screeningprovet är ett cellprov, ett HPV-test eller annan typ av provtagning. Därför strävar vi att genom triage utesluta dysplasi och snabbt återföra så många kvinnor som möjligt till rutinscreening och fokusera på dem som behöver utredning o behandling.

Den allvarliga sjukdomen cancer kan förebyggas men det ska inte ske till priset av att symptomfria behandlingsbara förstadier onödigtvis upplevs som sjukdom. Det är viktigt att distinkt skilja mellan cellförändringar och cancer i det professionella språkbruket och att vi

undviker att klumpa ihop cellförändringar och cancer som samma sjukdom när vi kommunicerar med allmänhet och patienter. En del kvinnor uteblir från screening för att de är rädda att vi kan komma att upptäcka en cancer. Det skall inte förnekas att så händer men vi kan upplysa om att prognosen i så fall är utmärkt.

## Referenser

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2): 74-108.
2. Nordcan. Cancer Incidence and Mortality in the Nordic Countries. [www.ancr.nu/nordcan.asp](http://www.ancr.nu/nordcan.asp) 2009.
3. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2006. Stockholm: National Board of Health and Welfare; 2007.
4. Socialstyrelsen. Causes of Death in Sweden 2006. National Board of Health and Welfare; 2008.
5. af Geijerstam V, Wang Z, Lewensohn-Fuchs I, Eklund C, Schiller JT, Forsgren M, et al. Trends in seroprevalence of human papillomavirus type 16 among pregnant women in Stockholm, Sweden, during 1969-1989. *Int J Cancer* 1998;76(3):341-4.
6. Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Laara E, Knekt P, et al. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol* 2003;84(Pt 8): 2105-9.
7. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):622-9.
8. Cruickshank ME, Angus V, Kelly M, McPhee S, Kitchener HC. The case for stopping cervical screening at age 50. *BJOG.* 1997;104(5):586-9.
9. Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergstrom R, et al. Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *Int J Cancer.* 1995;63(6):804-9.
10. Rebolj M, van Ballegooijen M, Lyng E, Looman C, Essink-Bot ML, Boer R, et al. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective observational study. *BMJ.* 2009;338:b1354.
11. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;339:b2968.

12. Strander B. At what age should cervical screening stop? *BMJ*. 2009;338:b809.
13. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2671-8.
14. Strander B. Hur cervixcancer blev en ovanlig sjukdom. In: B L, editor. *Svensk gynekologi under ett sekel*. Uppsala: SFOG; 2004.
15. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364(9430):249-56.
16. Nygard JF, Sauer T, Nygard M, Skare GB, Thoresen SO. CIN 2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear: a seven-year prospective study of the Norwegian population-based screening programme. *J Med Screen*. 2004;11(2):70-6.
17. Rebolj M, van Ballegooijen M, Berkers LM, Habbema D. Monitoring a national cancer prevention program: successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2007;120(4):806-12.
18. Socialstyrelsen. Gynekologisk cellprovskontroll. SoS-rapport 1998:15. National Board of Health and Welfare, Stockholm (in Swedish); 1998.
19. Sparén P. Rapport med data till 2006: MEB, Karolinska Institutet; 2007.
20. Blomberg K, Ternstedt BM, Tornberg S, Tishelman C. How do women who choose not to participate in population-based cervical cancer screening reason about their decision? *Psychooncology*. 2008;17(6):561-9.
21. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva WHO 1968
22. WHO. Glossary of humanitarian terms; 2009.
23. Andrae B. unpublished data. Rapport vid Eurogin 2010.
24. Törnberg S. Personligt meddelande.
25. Sawaya GF. Cervical-cancer screening--new guidelines and the balance between benefits and harms. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2503-5.
26. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. A longitudinal 2-year follow-up of quality of life in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(2):221-5.
27. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.
28. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
29. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN. Small-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: A Human Papillomavirus Type 18-Associated Cancer. *Am J Surg Pathol*. 1991 Jan; Vol 15(1): 28-32
30. Bistoletti P, Sennfalt K, Dillner J. Cost-effectiveness of primary cytology and HPV DNA cervical screening. *Int J Cancer*. 2008;122(2):372-6.
31. Klungsoyr O, Nygard M, Skare G, Eriksen T, Nygard JF. Validity of self-reported Pap smear history in Norwegian women. *J Med Screen*. 2009;16(2):91-7.
32. Bjork S, Hagstrom HG. [Of what significance is abnormal result of smear test? Anxiety because of insufficient information in connection with abnormal result of cervical smear test]. *Läkartidningen*. 2001;98(23):2796-800.
33. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG*. 2004;111(12):1437-43.





# Organisation

## Rekommendation

Socialstyrelsens rekommendation från 1998 (1) är att screening skall genomföras med cellprov vart tredje år i åldrarna 23-50 år och sedan vart femte år till 60 års ålder. Ingen kallelse sker efter 60 års ålder.

Intervallen synes vara väl avvägda men åldersgränserna kan komma att behöva ses över. Nya testmetoder och effekten av vaccinationsprogrammet kommer att förändra screeningen i framtiden, men screeningorganisationen kommer att förbli ramen och tillsvidare kvarstår rekommendationerna oförändrade.

## Strategi

Välorganiserad populationsbaserad screening som bygger på Wilsonkriterierna (2) och WHO:s principer för screeningprogram (3) har visat sig ge god effekt (4, 5). Syftet med organisation är att maximera täckningen och förebygga så många cancerfall som möjligt med så få prover som möjligt. Organisationen ska utvecklas så att man kan integrera olika metoder på ett sådant sätt att man minimerar antalet kvinnor som får besked om avvikande prover, i synnerhet när det inte innebär verklig risk och inte leder till behandling.

## Implementering

Organisationen är decentraliserad och ser följaktligen olika ut i Sveriges landsting. Databaser med samlad gynekologisk cytologi och histopatologi finns vid alla patologilaboratorierna sedan början på 1990-talet och i några län finns data ända från 1970. I några län kallas fortfarande efter födelseår men i de flesta län utgår kallelse från morfologidatabaserna med stöd

av datasystem: I Stockholm kallas samordnat från ett centralt screeningkansli vid Onkologiskt Centrum, även ansvarigt för annan screeningverksamhet, men i övriga län från cytologlaboratorierna. Kallelse går ut strax innan tre år gått sedan senaste prov och avsikten är att provet skall vara taget tre eller fem år efter senaste prov. Utöver länslaboratorier finns ett stort privat laboratorium som också har en databas. De nya riktlinjerna bygger på den nuvarande organisationen men kräver ett tydligare ansvar och mandat i styrningen och en utveckling av IT-stödet.

## Åtgärder för att höja täckningsgraden

Screening är till för att finna behandlingskrävande förstadier som på ett effektivt sätt kan avlägnas och inte för att bekräfta hälsa. Informationsmaterial som förbereder allmänhet och individer och som bidrar till realistiska förväntningar finns tillgängligt online med länkar från flera landstings hemsidor. (Exempelvis [www.cellprov.se](http://www.cellprov.se) och [www.lj.se/cellprov](http://www.lj.se/cellprov))

Kallelse ska ske när det gått ett screeningintervall och bör upprepas årligen för de kvinnor som inte deltar. Detta ställer krav på utgallring från screeningregister av hysterektoмерade utan tidigare dysplasi.

Kallelse med tid och plats ger högre täckning än öppen kallelse, men många kvinnor vill boka om, vilket måste vara enkelt, och ombokningssystem online, knutna till kallelse-databaserna via internet, har införts i flera län. De flesta landstingen tillämpar någon avgift för screeningen, men avgifter motverkar syftet att öka täckningsgraden (6).

Alla som någon gång haft sexuell erfarenhet, inte bara med penetrerande heterosexuella

samlag rekommenderas att delta i screening regelbundet. Detta gäller även således kvinnor som lever i lesbiska förhållanden (7).

Självtestning med HPV för kvinnor som inte deltagit i cellprovskontroll lanseras men hur det påverkar täckningen i screeningen, hur fynden skall hanteras och hur det ska implementeras under rutinmässiga förhållanden är ännu inte utvärderat. Det förutsätter att HPV-data integreras i kallelsystemen för att man sedan skall vet vem som är provtagen och vem som skall kallas. Nu pågår ett projekt i Uppsala och en randomiserad studie i Västsverige.

### Minska överprovtagning

Onödig provtagning av vissa grupper kvinnor är numera ett mindre problem. I Sverige tas f.n. 667 000 prover per år varav 550 000 krävs för att uppnå den observerade täckningsgraden som är 79 procent av målpopulationen inom avsett screeningintervall (8). 50 000 prover tas i åldrarna över 60 medan bara några tusental prover tas under 23 års ålder. Resten är utredningsprover, tätare behandlingskontrollprover och opportunistisk prover tagna i förtid. Den onödiga provtagningen är dock mindre än 10%, eftersom bara de som ej är provtagna bjuds in då integration av opportunistiskt tagna prover är regel. Kvinnor som genomgått total hysterektomi på benign indikation, utan tidigare dysplasi, ska avregistreras från screeningen. När HPV-tester tas behöver svaren vara tillgängliga för kallelseorganisationen, dels för att redan testade kvinnor inte ska kallas och påminnas i onödan, dels för att kunna påminna dem som inte genomgått triage för lätta förändringar eller som inte kommer till nästa screeningtillfälle.

### Screeningprover utanför kallelserna

Det finns grupper av kvinnor som inte tagit prov men som gynekologer och barnmorskor möter i vården av andra skäl och där det är väl motiverat att erbjuda provtagning. Kvinnor som inte deltagit i screening kommer nästan utan undantag till barnmorska vid mödravård

eller till abortmottagning när de blir gravida och skall då tillfrågas om de är provtagna och erbjudas prov om det inte är taget inom 2,5 år. Andra grupper av otillräckligt screenade kvinnor som kan fångas upp är äldre kvinnor som inte behövt söka gynekologisk hjälp förrän efter 60 års ålder, psykosocialt utsatta kvinnor som ofta söker akut men inte kommer till överenskomna tider och kvinnor som genomgår fertilitetsutredning. Sådan opportunistisk provtagning är ett sätt att nå högriskkvinnor och belastar inte organisationen eftersom följande kallelse skjuts framåt.

### Provtagning utanför åldersintervallen

Socialstyrelsens rekommendation är att börja provtagningen vid 23 ålder och det tas bara något tusental prover innan den åldern men det är i allmänhet onödigt eftersom cervixcancer under den åldern är extremt ovanligt och de cellförändringar som upptäcks i screening är självläkande i mycket hög grad (5, 9) Där emot skall man undersöka den som har symptom, framför allt kontaktblödningar.

Cancersjukligheten är ytterst låg bland äldre kvinnor som har ett cellprov taget inom 6 år medan huvuddelen av all avancerad och dödligt förlöpande cervixcancer ses bland äldre kvinnor som inte har ett sådant prov i historiken (5, 10). De cirka 70 000 cellprover som årligen tas över 60 års ålder kan därför vara motiverade även om de inte följer rekommendationen.

### Kvinnor behandlade för CIN 2-3.

#### Uppföljning i dysplasil/kontrollfil

Långtidsuppföljning efter dysplasi behandling är angelägen och bör ske i screeningorganisationen med stöd av en så kallad dysplasil eller kontrollfil där kvinnan kallas med 2-3 års intervall minst 25 år efter behandling. Det innebär en avsevärd avlastning av läkarmottagningarna och en liten extrauppgift för den screeningorganisationen där kvinnan skul-

le ha gått kvar om hon inte fått sin dysplasi. En fördel är också att om uppföljningsstrategin ändras så kan man enkelt nå dem det berör om intervall, åldersgränser eller provteknologi ändras under de kommande åren.

## Data system

Kallelsesystemen är integrerade med morfologidatabaserna. Det finns två stora databassystem Sympathy (Tieto) och SafirLis (Profdoc). De är anpassade till att hantera cellprovskontrollen. Det finns moduler för ombokning och kontollfiler/dysplasifiler och de kan användas till att glesa ut kallelserna till kvinnor som har låg risk.

Arbete pågår med en nationell standardregistrering av HPV-data som kan kopplas till kallelseprogrammen för att avgöra vilka som kan frikännas och vilka som skall utredas (Se kapitel Metoder för att diagnosticera HPV). Dessutom kan uppgifterna om resultatet av HPV-testning behövas för att avgöra när nästa kallelse skall gå ut. Det finns förhoppningar att nya screeningmetoder skall kunna medföra utglesning av provtagningen. Då behövs påminnelser så att inte tidpunkten missas eller att det uppstår en omfattande opportunistisk screeningen mellan kallelsetillfällena (11). Till en början kan HPV-registerfunktionerna prövas i samband med triage vid lätta atypier och vid test of cure efter dysplasi-behandling. Om provtagningen ska kunna glesas ut avsevärt blir påminnelser i rätt tid nödvändiga för att undvika meningslös opportunistisk överprovtagning.

I västra Sverige har en databas utvecklats som integrerar uppgifter om HPV-testning med data kring cytologi och histopatologi och behandlingar – Cytburken. Denna databas ger gynekologer och barnmorskor/sjuksköterskor åtkomst via säker web-anslutning till alla dessa uppgifter för den enskilda patienten och utgör i patientdatalagens bemärkelse en sammanhållen journalföring. Mottagningspersonal ges tillgång till uppgift om när senaste cellprov har tagits. Cytburken innehåller till större delen data som exporterats från morfologidatasyste-

men och dess bägge leverantörer har utvecklat programvara för export till Cytburken.

## Styrning, mandat och budget

Organisationen i ett län sträcker sig över olika verksamhetsområden och kostnadsställen, vanligen laboratoriemedicin, primärvård och kvinnosjukvård. Den hittillsvarande screeningen med cytologi som enda metod har rationaliserats och automatiserats mycket effektivt men kommande förändringar som rör metoder och vårdflöden innebär förskjutningar i arbetsuppgifter och kostnader.

Regionala styrgrupper med ansvar för kvalitet, uppföljning och uppdatering av GCK-verksamhetens olika delar ska finnas i varje landsting. Gruppen bör bestå av ansvarig för kallelsesystemet/onkologisk centrum och cytologiverksamheten, mödrahälsovårdsöverläkare och/eller samordningsbarnmorska, onkolog samt ansvarig för dysplasi-vården och i förekommande fall representant för primärvården och det STI-förebyggande framför allt i storstadsregionerna. Styrgruppen ska ha mandat och behöver budget för att kunna agera över verksamhetsgränser för att förhindra avbrott i vårdkedjan. De enskilda cytologlaboratorier rapporterar regionalt och nationellt utifrån de kvalitetsindikatorer som rekommenderas av styrgruppen för registren. Uppföljning efter behandling bör administreras, genomföras och monitoreras med hjälp av screeningprogrammets dysplasi/kontrollfiler. Då avvikande prover påträffas vid screening eller uppföljning är det nödvändigt att ansvariga kliniker är utsedda och har klara rutiner för den fortsatta handläggningen.

## Kvalitetsuppföljning sker på olika nivåer med olika syften

Screeningprogrammen kommer i sammanhanget att ha en viktig funktion i monitorering av vaccinationsprogrammets effekt. Kvalitetssäkring av screeningprogrammen behövs för att utvärdera effekten av förändringar av metoder organisation och handläggning inom

screeningen och av vaccinationsprogrammet för HPV. Utvecklingen av screeningprogrammen kräver en nationell samordning, liksom utvärderingsinstrument i form av kvalitetsregister och audits (3, 4, 12). Regionalt har kvalitetsuppföljningssystem utvecklats. I västra Sverige och Stockholm samarbetar Onkologiska centra kring ett kvalitetssystem den s.k. Cytburken med definierade kvalitetsmått inom alla delar av vårdkedjan.

Nationellt har en audit som bygger på det Nationella kvalitetsregistret för cellprovskontroll haft stor betydelse för förståelse av

systemens brister och förtjänster. Det är den första landsomfattande befolkningsregisterbaserade fall-kontroll undersökningen som gjorts och som visar screeningrelaterade riskfaktors absoluta och relativa betydelse och vad man kan förvänta sig för effekt av ändringar i organisation metod och handläggning (5). I samband med studien samlades all cytologi och cervixpatologi i landet i en gemensam databas. Den organisationen behöver vidareutvecklas. Ett nationellt register i Socialstyrelsens regi för forskning diskuteras.

## FAKTARUTA

### Organiserad screening

#### Hög täckning

Kalla symtomfria kvinnor till testning vid rätt tid  
 Underlätta tillgängligheten till provtagning  
 Fånga upp dem som missat sin provtagning.  
 Prova äldre kvinnor som inte deltagit i screening.

#### Skydda utan att oroa

Lättillgängligt validerat informationsmaterial. Tydliga kallelser. Entydiga svarsbesked.  
 Förmedla att syftet med screening samt utredning och behandling av screeningfynd är att förebygga livmoderhalscancer.  
 Tillgänglighet och möjlighet till kontakt för frågor.  
 Konkisa utredningar som leder till behandling alternativt frikännande.  
 Reflextestning för HPV hos kvinnor över 35 år med lätta avvikelser syftar till att minimera antalet som behöver utredas så att friska människor inte behöver genomgå onödiga utredningar.  
 Återföring till screeningen av kvinnor med frikända lätta förändringar

#### Effektivitet

Provtagningen ska inte ske tätare än rekommendationen.  
 Utgallring från kallelse för provtagning för de kvinnor som genomgått total hysterektomi benign indikation utan tidigare dysplasi.  
 Ansvarsfördelningen i screeningprogrammet skall vara klar  
 Styrgrupper med mandat och befogenheter ska utses.  
 Förändringar i organisation, laboratorimetod och IT-stöd skall kunna genomföras även om det betyder kostnadsförskjutningar mellan aktörerna i vårdkedjan.  
 Regelbunden utvärdering av processen och audits av inträffade cancerfall i förhållande till screeningen.

## Referenser

1. Socialstyrelsen. Gynekologisk cellprovskontroll. SoS-rapport 1998:15. National Board of Health and Welfare, Stockholm (in Swedish); 1998.
2. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393.
3. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *Br J Cancer*. 1985;52(4):669-73.
4. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2671-8.
5. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):622-9.
6. Sven Törnberg. Personligt meddelande.
7. Marrazzo JM, Stine K, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):770-4.
8. Sparén P. Rapport med data till 2006: MEB, Karolinska Institutet; 2007.
9. Sherman ME, Wang SS, Tarone R, Rich L, Schiffman M. Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance low-grade squamous intraepithelial lesion triage study: implications for subject safety and lead-time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(4):372-9.
10. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968.
11. Sawaya GF. Cervical-cancer screening--new guidelines and the balance between benefits and harms. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2503-5.
12. Cuzick J. Routine audit of large-scale cervical cancer screening programs. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(9):605-6.



# Den neoplastiska processen

Livmoderhalscancer är oftast skivepitelcancer (ca 75%) eller adenocarcinom (ca 20%). Båda cancerformerna utvecklas i stort sett alltid från transformationszonen på portio. Vid puberteten flyttar sig gränsen mellan skivepitelet på portio och körtelepitelet i endocervix (squamo-columnar cell junction) ut på portio. Ett större eller mindre område runt yttre modermunnen kommer då att täckas av körtelepitel och inte skivepitel. Makroskopiskt ses detta som en erythroplaki (eversjon). Körtelepitelet kommer därefter under flera årtionden av kvinnans liv successivt att omvandlas till skivepitel genom metaplasi. Detta sker genom att reservceller i epitelet börjar proliferera och så småningom differentiera till skivepitel, som i början är mycket tunt och omoget. Det omogna epitelet i denna transformationszon (TZ) är särskilt känsligt för infektion med humant papillomvirus (HPV). Infektion med onkoga typer av HPV är en förutsättning för utveckling av såväl skivepitelcancer som adenocarcinom.

HPV är den vanligaste sexuellt överförda infektionen i världen. De allra flesta HPV-infektioner läker ut inom 1-2 år (1, 2). Hos en liten del av kvinnorna blir infektionen i samverkan med andra faktorer s.k. co-faktorer, persisterande och kan leda till precancerösa förändringar (dysplasi). De s.k. co-faktorerna är inte fullständigt kända men infektion med klamydia, rökning, långvarigt bruk av p-piller såväl som genetiska faktorer har betydelse (3-5). De flesta dysplastiska förändringar förblir stationära eller går i regress men en del kan progrediera till invasivt växande cancer. Utvecklingen från HPV-infektion/lätt dysplasi till höggradig förändring (CIN2-3) kan ibland gå betydligt fortare än man tidigare ansett och vara så kort som 1-3 år i vissa fall

(6). En vidare utveckling från höggradig dysplasi till invasiv cancer tar vanligen längre tid, mer än 10 år, men här finns sannolikt biologiska variationer (7). Progressionsrisken för CIN3/ca in situ till skivepitelcancer uppges till 12-30% (8). Den ökar med lesionens storlek (9) och kvinnans ålder och är beroende av immunologiska faktorer (10). Inom en 30-årsperiod progredierade 31% av histologisk verifierad CIN3 utan behandling till invasiv cancer i en uppföljning från Nya Zeeland (11).

Kunskapen om förstadier till adenocarcinom är betydligt mindre än om skivepitelförändringar. Adenocarcinom in situ (AIS) kan övergå till invasivt växande cancer. AIS ses ofta tillsammans med skivepiteldysplasi men är betydligt ovanligare än skivepitelcancer in situ. Det är osäkert om lättare grader av körtecellsatypi har relation till tumörutveckling. Utvecklingstiden från HPV-infektion till adenocarcinom kan vara betydligt kortare än för skivepitelcancer (12). Småcellig cervixcancer är också HPV-relaterad men har inga kända förstadier och en dålig prognos (13).

## FAKTARUTA

Persisterande infektion med onkogen HPV är en förutsättning för utveckling av livmoderhalscancer.

Livmoderhalscancer är en sällsynt komplikation till HPV-infektion

Utveckling till höggradig dysplasi kan ske inom ett till tre år.

Progression till cancer tar vanligen ytterligare >10år.



**Referenser:**

1. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis.* 1995 Apr; 171(4):1026-30.
2. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271): 1831-6.
3. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2005 Aug 10;116(1):110-5.
4. Hellberg D, Valentin J, Nilsson S. Smoking as risk factor in cervical neoplasia. *Lancet.* 1983 Dec 24-31;2(8365-66):1497.
5. Kjellberg L, Wadell G, Bergman F, Isaksson M, Angstrom T, Dillner J. Regular disappearance of the human papillomavirus genome after conization of cervical dysplasia by carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Nov;183(5):1238-42.
6. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3;95(17):1336-43.
7. Jit M, Gay N, Soldan K, Choi YH, Edmunds WJ. Estimating Progression Rates for Human Papillomavirus Infection From Epidemiological Data. *Med Decis Making.* 2009 Jun 12;12:12.
8. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993 Apr;12(2):186-92.
9. Tidbury P, Singer A, Jenkins D. CIN 3: the role of lesion size in invasion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Jul;99(7):583-6.
10. Woo YL, van den Hende M, Sterling JC, Coleman N, Crawford RA, Kwappenberg KM, et al. A prospective study on the natural course of low-grade squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV16 E2-, E6- and E7-specific T-cell responses. *Int J Cancer.* Jan 1;126(1):133-41.
11. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology.* 2008;9(5): 425-34.
12. Casper GR, Ostor AG, Quinn MA. A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997 Jan;64(1):166-70.
13. Chen J, Macdonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2008 Jun; 111(6):1394-402.

# Metoder för att diagnostisera HPV

Humant papillomvirus är ett litet dubbelsträngat DNA-virus som tillhör gruppen Papovavirus. Mer än 200 HPV-typer finns beskrivna varav ett 40-tal ger genitala infektioner. Infektion med HPV av så kallad högrisk typ är en förutsättning för uppkomst av förstadier till cervixcancer (cervical intraepitelial neoplasia, CIN) och cervixcancer samt även för flera andra cancerformer.

Det finns flera diagnostiska möjligheter. Man kan leta efter HPV-DNA eller mRNA i patientprovet eller mäta specifika IgG antikroppar i patientens serum riktade mot virus-specifika proteiner. Virusspecifika proteiner kan också direkt identifieras med hjälp av mono- eller polyklonala antikroppar. Det finns en stor mängd olika typer av tester både kommersiellt tillgängliga och s.k. in-house tester som kan detektera ett brett spektrum av olika HPV-typer. De mest använda testerna i de största kliniska utvärderingarna som har utvärderat värdet av HPV-testning i kliniskt rutinbruk är GP5+/6+ PCR och Hybrid Capture.

## Polymerase Chain Reaction (PCR)

Vanligaste metoden för att diagnostisera HPV-DNA i konventionellt eller vätskebaserat cellprov eller i biopsier är polymerase chain reaction (PCR). PCR bygger på att man amplifierar (förmerar) DNA ur provmaterialet och med val av primers (sökfragment) bestämmer man vilket DNA som man vill leta efter. Metoden är mycket känslig och det är även möjligt att kvantifiera ursprungsmängden av HPV-DNA i provet. Det finns en stor mängd olika primers beskrivna i litteraturen. De mest använda är konsensusprimers GP5+/6+ som hittar högt konserverade regioner på det virala genomet och dessa amplifieras.

Typning av PCR-produkten kan sedan ske med hybridisering genom att använda typspecifika oligonukleotider (korta DNA-sekvenser) immobiliserade på filterpapper eller strips (reversed line blot/dot blot (RLB/RDBH), line probe assay (LiPa) eller linear array). Typning kan också ske på micro-arrays (micro-chip med oligonukleotider) eller med Luminexteknik som är baserad på olika fluorescerande kulor märkta med oligonukleotider. Det diagnostiska värdet av typningstesterna är i första hand beroende av hur väl den underliggande PCR-testen fungerar.

## Hybrid Capture (HCII)

HCII är det första kommersiella testet för diagnostik av HPV-DNA som har godkänts av FDA i USA (Europa har inget motsvarande godkännandeförfarande av diagnostiska test). Provmaterial är vanligtvis cellprov som tas med avsedd borste och transporteras i speciellt transportmedium till laboratoriet. Efter DNA extraktion hybridiseras (kopplas ihop) eventuellt HPV-DNA i patientprovet med en mix av HPV-RNA prober (strängar) motsvarande högrisk typer; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Det finns även möjlighet att analysera för lågrisktyper 6, 11, 42, 43 eller 44. DNA-RNA hybrider binds till 96-hålsplatta och detekteras med antikroppar och chemiluminescens. Man får en ljussignal som är proportionell till mängden HPV-DNA i provet. Metoden är dock semikvantitativ eftersom man inte mäter ursprungsmängden av DNA i cellprovet. Svaret blir snarare kvalitativt dvs. förekomst av HPV-DNA av högrisktyp (av någon eller några av de ingående typerna i mixen) eller ej.

Om HPV-test skulle användas för screening

vore det angeläget testen optimalt balanserar klinisk sensitivitet och specificitet för att hitta CIN. Både HCII och GP5+/6+ PCR har visat klinisk sensitivitet på >90-95% för att hitta höggradig CIN och cancer. Att ytterligare öka känsligheten i HPV-testet kan innebära att den kliniska specificiteten sjunker när man identifierar alltför många "falskt positiva" dvs. en ökning av antalet kvinnor med högrisk HPV som inte har någon ökad risk för underliggande CIN eller cervixcancer. Vid triage är kraven på testen något annorlunda. Sensitiviteten blir viktigare eftersom testets syfte är att sortera ut de kvinnor som trots lätt cellprovsavvikelse har en minimal risk att ha höggradig dysplasi eller cancer.

I en jämförande studie mellan tre tester; Hybrid Capture II, GP5+/6+PCR och Roche Amplicor (kommersiell PCR-baserad test) kunde mikrobiologiska laboratoriet i Malmö visa att alla tre testerna var jämförbara i att hitta underliggande CIN2+ . Amplicor testen identifierade dock fler kvinnor med högrisk HPV som inte hade CIN och inte heller fick CIN under en flerårig uppföljning. När man höjde nivån för vad som bedömdes som positivt (cut-off) i Amplicor testen hittade vi fortsatt alla fall av CIN2+, men andelen falskt positiva sjönk kraftigt (3).

## Detektion av HPV mRNA

Det finns nu flera kommersiella test som bygger på kvantitativ amplifiering och detektion av mRNA istället för DNA. Uttryck av mRNA i den infekterade cellen tyder på aktiv infektion. Specifika virala proteiner E6 och E7 mRNA uttrycks i cancrar och detta anses nödvändigt för malign potential. Det första kommersiellt tillgängliga testet, HPV Proofer, mäter E6/E7 från HPV 16, 18, 31, 33 och 45 och har hög specificitet för cancer. Det finns dock fortfarande begränsad epidemiologisk och klinisk erfarenhet av testet och relativt hög andel av höggradig CIN som är mRNA negativa.

## HPV Serologi

HPV IgG antikroppar kan påvisas både vid aktuell pågående infektion och vid utläkt genomgången infektion. Avsaknad av antikroppar utesluter inte närvaro av pågående infektion. Serologi har visats sig användbart vid epidemiologiska studier används inte idag i kliniskt bruk men kan i framtiden vara en diagnostisk möjlighet om man letar efter HPV-infektioner på andra ställen i kroppen än där man kan ta provet. Immunitet efter vaccination testas med IgG antikroppar. De båda läkemedelsbolagen som tillverkar vacciner använder olika sätt att beskriva IgG antikroppstitrar efter vaccination.

## Typning av HPV

Kunskapen om de olika typernas epidemiologi växer. Exempelvis är HPV-16 den typ som tydligt har allra kraftigast onkogen potential och därmed högst prediktivt värde för höggradig CIN. Typning kan också användas för att skilja persistens (upprepad positivitet för samma typ i mer än ett prov, vilket innebär en kraftigt ökad risk) från utläkning och ny infektion med annat virus (som inte innebär ökad risk). Typning kommer också att vara väsentligt för uppföljning av vaccinationsprogrammen.

## Registrering av HPV-tester

När nu HPV-testning introduceras för specificerade områden av klinisk praxis krävs noggrann och kontinuerlig uppföljning. Det är SFOGs bedömning att detta är ett villkor för användandet. Utan uppföljning kan man inte utvärdera nyttan och kostnadseffektivitet med testning, i vilken mån riktlinjer följs och om patienter utsätts för risker. Implementering av HPV-testning kan komma att få olika utformning i olika landsting. Olika HPV-tester och olika vätskebaserade cytologimetoder kan komma att användas och det kan förekomma att lokala vårdprogram inför HPV-testning som triage även utan vätskebaserad cytologi. Tester kommer att göras vid mikrobiologiska

laboratorier, men kanske också direkt vid patologi-laboratorier. Databaser kommer att behöva kommunicera med varandra och information om HPV-testning kommer att behöva exporteras och importeras. En specifikation för lagring av data kring HPV-testning och för export/import av sådana data har tagits fram, godkänts av Svensk förening för klinisk virologi och SFOG och får idag betraktas som nationell standard:

<http://www.oc.gu.se/ROCK/INDEX.htm>  
(klicka på Specifikation för överföring av HPV-testresultat). Bägge de aktuella leverantörerna av morfologidataprogram har ställt sig positiva till att utveckla funktionalitet för att integrera HPV-data, baserat på denna specifikation.

## **REKOMMENDATION**

HPV-tester skall registreras och rapporteras i enlighet med den nationella specifikationen

## **Referenser**

1. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Cortinas Abrahantes J. Triage of women with atypical or low-grade abnormalities of the cervix by HPV testing. Systematic review and meta-analysis. EPI-REPORT 2001-019. Brussels, Scientific Institute of Public Health. Registered as systematic review by the Cochrane Gynecological Cancer Collaborative Review Group.
2. Elfgrén K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5 Pt 1):965-71.
3. Wahlström, C, Iftner T, Dillner J, Dillner L; Swedescreen study group Population-based study of screening test performance indices of three human papillomavirus DNA tests. *J Med Virol.* 2007 Aug;79(8):1169-75.
4. [www.who.int](http://www.who.int)
5. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 18;357(16):1589-97.



# Primär prevention av HPV-infektion

Primärprevention av cervixcancer innebär att man hindrar virusinfektionen, antingen genom att skydda sig vid sexuella aktiviteter där viruset kan överföras eller genom vaccination mot HPV, som förhindrar infektion.

Humant papillomvirus (HPV) återfinns i 99,7% av all cervixcancer (1-3), men cervixcancer är en ovanlig komplikation till världens vanligaste sexuellt överförda infektion, infektion med HPV. Man uppskattar att endast några få procent av infekterade med HPV löper risk att utveckla någon form av cancer. Det finns ca 40 olika typer av HPV som infekterar genitalia. HPV 16, den vanligaste onkogen typen, återfinns i ca 50% av all cervixcancer, HPV 18 i ca 20%. Andra typer som finns i cancer i underlivet är t.ex. HPV 31, 45, 33 och 52. I CIN 2-3 återfinns HPV 16+18 i upp till 67%, i CIN 1 i upp till 32%, och i lätt skivepitelatyperi/ASCUS i upp till 27% (4).

Risken att bli infekterad är större med ökande antal partners (5). Enligt en svensk studie publicerad 1996 ökar risken att bli infekterad med 4% för varje ny partner (6). I en studie av nybildade heterosexuella par i Kanada beräknades överföringen av HPV inom paret till 42% under en 3,6 månaders period, medan överföringen per samlag beräknades till 0,8% (7).

Partner till änkemän vars tidigare partner alltid i cervixcancer har en tre ggr ökad risk att få cervixcancer (8). Andra riskfaktorer för kvinnan som härrör från den manliga partnern är bl.a. mannens antal sexuella partners (9, 10), annan STI i anamnesen, peniscancer och rökning. Skyddande faktorer är manlig omskärelse (11, 12) och kondom användning (13).

Virus förefaller överföras även vid icke-penetrerande sex (14) och i lesbiska förhållanden (5)

De allra flesta infektioner är övergående. Mer än 70% infekterade med HPV läker ut infektionen inom 18 månader (16). Efter två år har mer än 90% läkt spontant (17). Av de persisterande infektionerna är de allra flesta onkogena typer ssk. HPV 16 (18). Det är tydligt att HPV inducerade förändringar som innefattar interaktion med onkogener och påverkan på cellcykeln, DNA reparation såväl som immunologiska faktorer är viktiga för cancerutvecklingen efter en initial HPV-infektion. För att HPV-infektionen skall bli kronisk krävs komplicerande faktorer s.k. cofaktorer. Dessa är ofullständigt undersökta men rökning (19, 20, 21) även passiv rökning (22), långvarigt bruk av p-piller (23) och samtidig infektion med annan STI, ssk. klamydia (24, 25) är undersökta i ett flertal studier och ökar risken för persisterande infektion. Det finns även belägg för att ärftliga faktorer t.ex. HLA typ kan ha betydelse för utveckling av cervixcancer (26).

## HPV-vaccination

Framgångsrika djurförsök på kaniner och hundar under 1990-talet ledde fram till förebyggande vaccin mot HPV. Vaccinerna består av viruslika partiklar (VLP) som spontant formats av rekombinant framställt L1 protein från varje HPV typs kapsel. VLP fungerar som antigen och tillsammans med adjuvans stimulerar de till antikropps bildning efter vaccination. En fullständig vaccination innebär tre intramuskulära injektioner inom ett halvår. Inget aktivt eller avdödat virus finns i vaccinet. Biverkningsfrekvensen har varit låg, oftast litet ömhet på injektionsstället på överarmen samt enstaka gånger lätt feber.

Utvecklingen av cervixcancer sker vanligt-

vis över en tid på 15-20 år och av naturliga skäl har man därför använt en surrogatmarkör för cervixcancer i studierna när man värderat vaccinetts effekt. Som surrogatmarkör har man i studierna använt CIN2 och CIN3. Behandlingen av dessa precancerösa förändringar i de stora populationsbaserade screeningprogrammen under de senaste 40 åren har visat god effekt i form av en sjunkande cancerincidens och det är rimligt att använda samma surrogatmarkör som end-point i HPV-vaccinstudierna.

I Sverige finns två HPV-vacciner registrerade: Cervarix<sup>®</sup> och Gardasil<sup>®</sup>. Båda skyddar mot de carcinogena HPV-typerna 16 och 18, medan Gardasil<sup>®</sup> skyddar även mot HPV-typ 6 och 11 som orsakar kondylom. Man har visat att effekten mot kondylom, oavsett HPV-typ, är 82%.

De stora studier (dubbel-blinda, randomiserade och placebokontrollerade) som genomförts av de båda vaccinen visar en nära nog 100% skyddseffekt mot utvecklande av CIN2 och CIN3 beroende av HPV-typerna 16 och 18, hos tidigare icke exponerade individer (27, 28). Båda vaccinen har även redovisat en viss s.k. korsreaktivitet mot andra onkogen typer än de som ingår i vaccinet. Detta är också redovisat efter naturlig HPV-infektion (29). Den längsta observationstiden i någon studie är åtta år och inga tecken på sviktande effekt har ännu demonstrerats (2010). Båda vaccinerna har bedömts som effektiva av läkemedelsmyndigheterna och är registrerade för användning till förebyggande av cervixcancer. De två vacciner som finns på marknaden ingår båda i högkostnadsskyddet för flickor mellan 13 – 17 år. Gardasil<sup>®</sup> har genomgått säkerhets- och immunologisk prövning på pojkar 9-15 år och är registrerat för denna grupp i Sverige. Effektdata saknas dock. Högkostnadsskyddet gäller inte för vaccination av pojkar.

Socialstyrelsen har beslutat att HPV-vaccin skall ingå i det nationella barn vaccinationsprogrammet från januari 2010. Beslutet innebär att alla flickor födda 1999 eller senare kommer att erbjudas vaccinering i skolan.

Sveriges kommuner och landsting (SKL) är i skrivande stund, mars 2010, i färd med upphandlingen.

Sannolikt kommer vaccin med ännu fler typer att finnas på marknaden i framtiden. De två vacciner som finns på marknaden idag är båda förebyggande vacciner och har ingen visad terapeutisk effekt. För både unga män och kvinnor upp till 26 år gäller att den höga skyddseffekten gäller för individer som inte har utsatts för smitta med HPV 6, 11, 16 eller 18, d.v.s. i praktiken före sexuell debut. Har den ägt rum så är skyddseffekten lägre och sjunker med ökande antal partners.

För prevention av cervixcancer är vaccination av pojkar inte kostnadseffektivt. Man räknar med att få en god s.k. flockimmunitet bland män genom vaccination av unga kvinnor. Data från Australien med skydd mot kondylom som effektmärke visar en reduktion av kondylom förekomst hos unga kvinnor som vaccinerats men även en viss reduktion hos unga heterosexuella män, ej vaccinerade, ett år efter introduktion av vaccination av unga kvinnor (9-26 år) med Gardasil<sup>®</sup>. Det är ett rimligt antagande att flockimmunitet även kan komma att ses på dysplasier vilket dock kommer att ta längre tid att dokumentera (30).

Vaccination med de förebyggande HPV-vacciner har idag ingen visad effekt hos kvinnor som behandlats för dysplasi. Terapeutiska vacciner befinner sig på forskningsstadiet och är under utprovning i kliniska studier. Det finns idag inget terapeutiskt vaccin registrerat för kliniskt bruk. Inget av vaccinerna är ännu utprovat på gruppen immunosupprimerade patienter.

Det är viktigt att framhålla att de kvinnor som vaccinerats med HPV-vaccin ska fortsätta att gå på sina vanliga cellprovkontroller eftersom ca 30% av cervixcancerfallen beror på HPV-typer som inte ingår i något av de två vacciner.

### FAKTARUTA

Barriärmetoder ger ett visst skydd mot HPV-infektion

Utveckling av persisterande HPV-infektion gynnas av cofaktorer – till exempel rökning

HPV-vaccination ingår från 2010 i barnvaccinationsprogrammet för 11-åriga flickor i Sverige

SFOG ställer sig bakom genomförandet av en organiserad populationsbaserad s.k. catch-up vaccination av flickor i åldersgruppen 13-17 år

Screeningprogrammet ska tills vidare inte ändras på grund av vaccintroduktionen

Alla kvinnor som debuterat sexuellt, även HPV-vaccinerade, skall uppmuntras att delta i screeningprogrammet.

### Referenser

1. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (BSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:796-802.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-19.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-527.
4. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/26-34. Epub 2006 Jun
5. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Boden E et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Transm Dis.* 1995;22:119-127.
6. Dillner J, Kallings I, Brihmer C, Sikström B, Koskela P, Lehtinen M et al. Seropositivities to human papillomavirus types 16, 18 or 33 capsids and to Chlamydia trachomatis are markers of sexual behaviour. *J Infec Dis.* 1996 Jun;173(6):1394-8.
7. Burchell AN, Abstract 25th IPV 2009 Malmö
8. Kessler I. Venereal factors in human cervical cancer: evidence from marital clusters. *Cancer.* 1977;39: 1912-19.
9. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Gaffari AM, Gonzalez LC et al. Male sexual behaviour and human papillomavirus DNA; key risk-factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1060-67.
10. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel CA et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men. *Br J Cancer.* 2002;86:705-711.
11. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346: 1105-12.
12. Bosch FX, Albero G, Castellsague X. Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention. *J Fam. Plan. Reprod. Health Care.* 2009;Jan;35(1):5-7.
13. Kjaer SK, de Villiers EM, Dahl C, Engholm G, Bock JE, Vestergaard BF et al. Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. I: Role of the "male factor" in women with one lifetime sexual partner. *Int J Cancer* 1991; 48:29-44.



14. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:218-226.
15. Marazzo JM, Stine K, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:770-74.
16. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E et al.. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis.* 1995. 171:1026-30
17. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P et al.. Natural history of cervical papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001;357:1831-1836.
18. Elfgren K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:561-7.
19. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000;82:1332-38.
20. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hien NT et al.. IARC HPV Prevalence Surveys (IHPS) Study Group. *Int J Epidemiol* 2008;37(3): 536-46
21. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders PJ, Bosch FX et al.. IARC multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and Cervical Cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003 nov;14(9):805-14.
22. Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC, Jr et al.. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA* 1989;261:1593-98.
23. Smith JS, Green J, Berrington DG, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and the use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;1159-67.
24. Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, Ångström T, Anttila T, Bergman F, Hallmans G, Ikaheimo I, Koskela P, Lehtinen M, Stendahl U, Paavonen J, Dillner J. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 2002;101:371-74.
25. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Törnberg S, Hansson BG, Wang X, Arnheim L, Bremell D, Persson K, Dillner J, Rylander E. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2005 aug;116(1):110-5.
26. De Araujo Souza PS, Sichero L, Maciag PC: HPV variant and HLA polymorphism: the role of variability on the risk of cervical cancer. *Future Oncol.* 2009 Apr;5(3):359-70.
27. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356: 1915-1927.
28. Paavonen J for the HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuncted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374, Issue 9686: 301-314.
29. Ho GY, Studentsov Y, Hall CB, Bierman R, Beardsley L, Lempa M, Burk RD. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV 16 virus like particles. *J Infect Dis.* 2002;186:737-42.
30. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009 Dec;85(7):499-502.

# Cytologiska screeningmetoder

Vaginalcytologi har hitintills utförts med s.k. Papanicolaou-prov (konventionell vaginalcytologi eller Pap-test) men detta har under de senare åren har i flera länder mer eller mindre ersatts av vätskebaserad cytologi (LBC – Liquid Based Cytology).

Konventionell cytologi, även i Sverige, har begränsad sensitivitet (70 – 75%) för att upptäcka förändringar som leder till CIN2-3 i histopatologi men god specificitet (98 – 99%) och relativt högt positivt prediktivt värde i screening (42%) (1). Orsaken att screening med konventionell cytologi har blivit så framgångsrik är att sensitiviteten i programmet är så mycket högre än i det enskilda testet. Flera tester hinns tas under den tid det tar för en atypi att utvecklas till cancer.

Konventionell vaginalcytologi (Pap-test) tas vanligen som ett treportionsprov från bakre fornix, portio och endocervix. Från bakre fornix och portio tas provet med en s.k. Ayrespatel och från endocervix med en tunn borste (ex Cytobrush). I andra länder tas ofta enbart portio- och endocervixprov. Provet från bakre fornix är det minst informativa men det är i denna fraktion man har störst chans att hitta en eventuell corpuscancer. Vissa landsting i Sverige använder Cervex-brush där endast ett prov tas från cervix. Denna metod är dock underlägsen kombinationen Ayrespatel + Cytobrush (2, 3). Provet bör inte tas under mens eller inom 36 timmar efter samlag för att undvika tillblandning av blod resp. sädsvätska. Utbildning av provtagare måste tillgodoses och kvalitén på prover måste monitoreras. Det enda relevanta kvalitetsmättet idag för konventionell cytologi är avsaknad av endocervikala celler och andelen prover med denna beteckning bör följas för varje provtagare i screeningverksamheten. Vid provtag-

ningen är det viktigt att provet styrks tunt för att ge optimal bedömlarhet och att det fixeras snabbt för att undvika lufttorkning som också försämrar bedömlarheten. Provet ska fixeras i 95% etanol under 15-20 minuter innan det tas upp och lufttorkas och insändes till cytologlaboratoriet. Provtagningsanvisningar från Västra Sverige för konventionell cytologi

<http://www.oc.gu.se/ROCK/pdf/Provtagningsforeskrifter090303.pdf>

De mest använda metoderna för LBC är ThinPrep och SurePath. Prov för vätskebaserad cytologi tas på motsvarande sätt som konventionellt prov men provet slammats upp i vätska och vid provtagning används plastspatel. För ThinPrep är det viktigt att snabbt slamma upp provet i fixeringsvätskan och noggrant skrapa och skölja ur borste och spatel. En vanlig orsak till att LBC-prov rapporteras sakna endocervikala celler är att cellerna finns kvar i provtagningsmaterialet och inte slammats upp ordentligt i vätskan. Provtagningsanvisningar från Västra Sverige för ThinPrep <http://www.oc.gu.se/ROCK/pdf/Vatskebaseradcytologi090303.pdf>

SurePath-prov tas vanligen med instrument motsvarande Cervex-brush och borsthuvudet sänds med i fixeringslösningen till laboratoriet.

Vätskebaserad cytologi är dyrare än konventionell cytologi men ger färre obedömlara prover. Medan internationella systematiska översikter inte har visat skillnad i sensitivitet och något sämre specificitet för LBC (4) visar publicerade studier från skandinaviska screeningprogram förbättrad förmåga hos LBC att detektera histopatologiskt verifierad högggradig dysplasi med 30 – 50% (5-10). En klar fördel med LBC är att ett och samma prov kan användas även för tilläggstester, framför allt

reflextest med HPV, som rekommenderas i dessa riktlinjer, men också exempelvis p16-analys. Detta gör att cellprov med lätt atypi eller lätt dysplasi kan HPV-testas direkt utan omkallelse och förnyad provtagning. Det är viktigt att kvarvarande vätska lagras i biobank för att möjliggöra att man senare kan gå tillbaka och analysera provet för exempelvis HPV. Detta kan bli betydelsefullt både för den enskilda patientens vård och för epidemiologisk uppföljning av vaccinprogrammen. Vätskebaserad cytologi underlättar också maskinell för-screening av cytologprovet, vilket förkortar granskningstiden för det enskilda provet och höjer produktiviteten vid cytologlaboratoriet.

## REKOMMENDATION

Vätskebaserad cytologi bör ersätta konventionell cytologi inom gynekologisk cellprovskontroll. *Evidensgrad 3*

Kvarvarande vätskeprov bör arkiveras på laboratoriet minst 10 år.

*Evidensgrad: Konsensus, Expert opinion*

## Referenser

1. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Jan 21;101(2):88-99.
2. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(3):CD001036.
3. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener H. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 1999 1999/11/20;354(9192):1763-70.
4. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):167-77.
5. Strander B, Hellgren M, Horal P, Kärrberg C, Ryd W, Strandell A, et al. Vätskebaserad cytologi vid screening av förstadium till livmoderhalscancer. HTA rapport Göteborg; 2008
6. Froberg M, Johansson B, Hjerpe A, Andersson S. Human papillomavirus 'reflex' testing as a screening method in cases of minor cytological abnormalities. *Br J Cancer.* 2008 Aug 19;99(4):563-8.
7. Kirschner B, Simonsen K, Junge J. Comparison of conventional Papanicolaou smear and SurePath liquid-based cytology in the Copenhagen population screening programme for cervical cancer. *Cytopathology.* 2006 Aug;17(4):187-94.
8. Kirschner B, Simonsen K, Junge J. [Two cytological methods for screening for cervical cancer]. *Ugeskr Laeger.* 2008 May;170(22):1933-7.
9. Schledermann D, Ejersbo D, Hoelund B. Improvement of diagnostic accuracy and screening conditions with liquid-based cytology. *Diagn Cytopathol.* 2006 Nov;34(11):780-5.
10. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. *Cancer.* 2007 Oct 25;111(5):285-91.

# Cytologisk och histopatologisk nomenklatur

Celler som avviker från den normala bilden är atypiska. Atypi är ett vitt begrepp och innefattar såväl reaktiva som degenerativa och neoplastiska förändringar. Dysplasi är, när det gäller cervixpatologi, en neoplastisk eller pre-neoplastisk förändring där möjligheten för utveckling till manifest malignitet föreligger. Graden av atypi i en dysplasi återspeglar risken för övergång till malignitet.

## Cytologisk nomenklatur

Cellförändringar (atypier) i vaginalcytologiska prov kan vara reaktiva/degenerativa eller betingade av dysplasi eller malignitet. Med ökande grad atypi gäller att:

- cellkärnan ökar i storlek i förhållande till cytoplasmat
- kärnmembranet veckas eller blir kantigare
- kromatinet blir grövre
- kärnan färgas mörkare (hyperkromasi)
- cytoplasmats mognad minskar

Vid HPV-infektion kan man finna koilocytos, dyskeratos (abnorm, prematur eller ofullständig keratinisering) och flerkärnighet. I koilocyter (koilos = grotta/urgröpning) ser cytoplasmat i skivepitelceller tomt ut. Det är i koilocyterna viruspartiklar produceras. Vid virusinfektion lossnar tonofilament från kärnmembranet och kondenseras perifert i cellen. Detta ger den karaktäristiska cellbilden.

Vid HPV-infektion är:

- cellkärnan lätt atypisk, det vill säga kantig, stor och hyperkromatisk,
- cytoplasmat förefaller tomt men perifert har man en förtjockad cellvägg, och runt cellkärnan syns därmed en halo.

I vaginalcytologin klassificerades celler ursprungligen enligt Papanicolaou i fem grupper. Den cytologiska klassificeringen har dock förändrats flera gånger de senaste decennierna och varierar mellan olika länder. I USA ersattes den tidigare Papanicolaou nomenklaturen år 1989 av Bethesda-klassifikationen (1). Denna uppgraderades år 2001. I denna klassifikation indelas cervixdysplasier i låg- och höggradig intraepitelial lesion (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion – L-SIL och High Grade Intraepithelial Lesion – H-SIL). I L-SIL ingår dels HPV-infektion dels lätt skivepiteldysplasi/CIN 1. Cellförändringar där man inte kan avgöra om de är reaktiva eller dysplastiska kallas ASC (Atypical Squamous Cells) och har två undergrupper, ASC-US (Undetermined Significance) och ASC-H (cannot exclude High grade dysplasia). Bethesdas uppdelning är anpassad för det kliniska handläggandet där CIN 2 och 3 handläggs på samma sätt.

Diagnosen CIN1-3/dysplasi är histopatologisk men används också för cytologisk diagnostik. Innebörden i den cytologiska diagnosen är cellförändringar som empiriskt talar för CIN1, 2 eller 3 i en efterföljande biopsi. Överensstämmelsen mellan histologi och cytologi är god för höggradiga förändringar, ca 90%. Diskrepans vid HSIL kan bero på cytologisk överdiagnostik, histopatologisk underdiagnostik eller att biopsin inte varit representativ. Överensstämmelsen vid låggradiga förändringar, CIN1, är betydligt sämre men här är reproducerbarheten lägre för såväl cytologisk som histopatologisk diagnostik.

Svensk förening för klinisk cytologi har

utarbetat en klassifikation som är översättningsbar till Bethesda-klassifikationen och som är antagen av KVALitets och STandardiseringskommitté (KVASt) i Svensk förening för patologi och Svensk förening för klinisk cytologi (2). Klassifikationen, som ofta går under benämningen Sverigeremissen, har fått allmän acceptans bland laboratorerna men gränsdragningen mellan diagnoserna varierar stort. Bara inom Västra sjukvårdregionen varierar andelen utrapporterade icke-normala prover med en faktor två. Det finns skillnader mellan laboratorier i vad de cytologiska diagnoserna visar vid uppföljning med histopatologi. I Södra och Västra regionerna kan den kliniska uppföljningen av lätt skivepitelatyperi visa höggradig dysplasi (CIN2/3) i histopatologi i allt från 12 till 30 procent.

Följande klassifikation gäller sedan 2006:

Provets kvalitet	SNOMED-kod
Ej bedömbart	M09010
Nedsatt bedömbart	M09005
Endocervikala celler saknas	M09019
<b>Cytologisk bedömning</b>	
Benigt prov	M00110
<b>Skivepitel</b>	
Lätt skivepitelatyperi (ASC-US)	M69710
Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H)	M69719
Tecken på HPV-infektion, koilocytos	M76700
Lätt dysplasi/CIN1	M74006
Måttlig dysplasi/CIN2	M74007
Stark dysplasi/CIN3/CIS	M80702
Skivepitelcancer	M80703
<b>Körtelepitel</b>	
Körtelcellsatyperi	M69720
Adenocarcinom/adenocarcinom in situ (AIS)	M81403
<b>Osäker/annan celltyp</b>	
Oklar atypi (se kommentar nedan)	M69700

## Tillämpningsregler avseende celler med svårvärderad atypi

- a) I gruppen Lätt skivepitelatyperi placeras fall där man tvekar mellan benigna förändringar och dysplasi. I Bethestaklassifikationen motsvaras diagnosen lätt skivepitelatyperi av ASC-US (Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance) och i British Society of Clinical Cytology (BSCC) av Borderline Nuclear Changes (BNC). I gruppen misstanke om höggradig dysplasi placeras fall där det föreligger misstanke om höggradig förändring men där man av kvalitativa eller kvantitativa skäl inte kan ge en dysplasi-diagnos. Diagnosen motsvaras av Bethesdas ASC-H (Atypical Squamous Cells - High grade lesion can not be excluded) och i BSCC av BNC- high grade not excluded.
- b) I gruppen oklar atypi i osäker/annan celltyp ingår framför allt celler av klart atypiskt slag där celltypning är osäker eller omöjlig, t.ex. på grund av otillräcklig representation av de atypiska cellerna. I denna grupp finns således dels fall med atypiska celler vars typbestämning är osäker, dels fall med atypiska celler av annan definierad typ än körtelceller eller skivepitelceller t.ex. lymfoida celler. I sådana fall anges den specifika M-koden t.ex. malignt melanom eller lymfom.

## Körtelepitelförändringar

Adenocarcinom in situ (AIS) kan övergå i invasivt växande cancer men det är inte klarlagt om lättare körtelepitelförändringar har någon relation till cancerutveckling. Det finns sålunda inte någon tregradig dysplasiutvecklingskod för körtelcellsatypier. KVASt rekommenderar diagnosen körtelcellsatyperi för förändringar som inte når upp till AIS både för cytologi och histopatologi. En cytologisk diagnos körtelcellsatyperi eller adenocarcinom bör kompletteras med uppgift om cellerna är endocervikala eller förefaller komma från corpus eller högre upp.

## Övrigt

Provets kvalitet anges som bedömbart eller obedömbart. Benämningen nedsatt diagnostiskt prov bör inte användas, speciellt inte i den organiserade screeningen. Provsvaret innehåller också uppgift om endocervikala finns eller saknas. Avsaknad av endocervikala celler gör att man kan ifrågasätta om verkligen har tagits från området nära gränsen mellan skivepitel och cylinderepitel och därmed ett mått på provtagningskvalité. Diagnosen innebär inte att provet ska uppfattas som obedömbart (3, 4) och screeningprover med denna diagnos ska inte tas om.

Lätt skivepitelatypti motsvarar Bethesda-klassifikationsens ASC-US och misstänkt höggradig dysplasi Bethesdas ASC-H. Den senare ska utredas som CIN2+. Oklar atypi/atypi i annan celltyp har liksom ASC-H en allvarligare innebörd. Misstänkt höggradig dysplasi används inte vid alla laboratorier, vissa klassar dessa prover som CIN2 i stället.

Diagnosen tecken på HPV-infektion meddelar att cytologin har anledning att misstänka HPV-infektion men är ingen HPV-test. Diagnosen bör inte sättas utan en samtidig diagnos av atypi/dysplasi

Samtliga svar kodas enligt SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine).

Reproducerbarheten av cytologprov är bäst bland normala prover och starkt atypiska prov. I gruppen okaraktäristiska/lätta atypier förekommer både över- och undervärderingar. Cytologföreningen gör årliga sammanställningar i EQUALIS regi där laboratorier diagnostiska profiler redovisas och jämförs, vilket resulterat i en viss normering av diagnostiken i landet. Ackrediterade laboratorier genomför också årligen kvalitetskontroller med undersökning av diagnosprofil för laboratoriet och enskilda diagnostiker och gör uppföljning av "falskt" positiva och negativa prover. Dessutom granskas den cytologiska förhistorien ( $\geq 10$  år) för patienter med nydiagnosticerad invasiv cancer

## Histopatologisk nomenklatur

Precancerösa skivepitelförändringar, skivepiteldysplasi/CIN (Cervikal Intraepitelial Neoplasi) graderas i tre grader enligt nedan. Uppdelning av svåra skivepitelförändringar i stark dysplasi och skivepitelcancer in situ har ingen biologisk innebörd och reproducerbarhet vid en sådan uppdelning är dålig både inter- och intrapersonellt.

- Lätt dysplasi/CIN 1: skivepitelceller med lätt atypi och lätt störd skiktning främst basalt.
- Måttlig dysplasi/CIN 2: skivepitelceller med måttlig cellatypi och måttligt störd skiktning. Odifferentierat epitel kan ses inom nedre 2/3 av epitelet.
- Stark dysplasi/cancer in situ/CIN 3: stark cellatypi ofta med helt utplånad skiktning. Odifferentierat epitel utgör mer än 2/3 av epitelets tjocklek.

## Klassifikation av precancerösa skivepitelförändringar i cervix

Klassisk	Modifierad klassisk	Richard	Bethesda
Lätt dysplasi	Lätt dysplasi	CIN1	LSIL
Medelsvår dysplasi	Medelsvår dysplasi	CIN2	HSIL
Svår dysplasi	Ca in situ	CIN3	HSIL
Ca in situ	Ca in situ	CIN3	HSIL

KVAST rekommenderar följande histopatologiska nomenklaturer:

- Dysplasi/CIN med eller utan inslag av koilocytos uppdelade i lätt, måttlig och stark dysplasi/cancer in situ eller CIN1 - CIN3
- Koilocytos eller misstanke på HPV-infektion för flacka skivepitelförändringar med koilocytära cellförändringar.
- Kondylom (eller misstankar härpå) för exofytiska skivepitelpapillom med mer eller mindre tydligt inslag av koilocytos.

Dysplasi, som uppträder i vagina eller i vulva, kallas VAIN respektive VIN (vaginal respektive vulvar intraepitelial neoplasi). Begreppet Bowenoid papulos används ibland för

multipla små förändringar med stark atypi, vanligast i vulva. Sådana förändringar ses ibland hos fr.a. yngre kvinnor. Begreppet Bowen's disease används däremot ofta då det föreligger ett enda område med stark atypi/cancer in situ. Sådana förändringar ses oftare hos äldre kvinnor och har högre malign potential än Bowenoid papulos. Begreppen är kliniska och ej strikt morfologiska.

### Kommentar

Vare sig det gäller indelning av cellförändringar baserade på cytologi eller histopatologi kvarstår flera problem. Den biologiska verkligheten låter sig inte påverkas av terminologiska överenskommelser.

Cervixatypier representerar ofta en flytande övergång och inte den kategoriska indelning som sådana begrepp som olika grader av dysplasi eller CIN ger intryck av. Man kan inte alltför stelbent förlita sig på en viss typ av terminologi baserad på visuell klassifikation.

### Referenser

1. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2114-9
2. [www.svfp.se/dokument/kvast/Vaginalcytologi2.pdf](http://www.svfp.se/dokument/kvast/Vaginalcytologi2.pdf)
3. Sidawy, M., Tabbara, S., Silverberg, S. Should we report cervical smears lacking endocervical component as unsatisfactory? Diagn Cytopathol. 8: 567-70, 1992
4. Leung, KM, Lam, M., Lee, JW, Yeoh, GP, Chan, KW. The significance of endocervical cells and metaplastic cells in liquid based cervical cytology. Diagn Cytopathol. 37:241-3, 2009

# Kolposkopi och andra utredningsmetoder

## Kvalitetskrav på enheter som skall utreda och behandla fall med atypiska cytologprov

Alla som ska behandlas ska först ha kolposkooperats av en utbildad kolposkopist och behandling ska ske efter histopatologisk diagnos på adekvat utrustad och bemannad enhet. Minimnivå för utbildning är deltagande i SK-kurs eller SFOGs vidareutbildningskurs inom området eller motsvarande dokumenterad kunskap såsom kurs arrangerad av EFC (European Federation for Coloscopy), BSCCP (British Society for Colposcopy and Cervical Pathology eller ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) Kolposkopisten innehar sålunda en central roll i utredningen av dysplasi. Risken med underdiagnostik eller underbehandling är invasiv cancer med bl.a. förlust av fertilitet. Risken med överdiagnostik eller överbehandling är cervixskada, prematurförlossning i senare graviditet, psykologisk belastning för patienten och resursslöseri för sjukvården. En kolposkopist bör utreda minst 50 fall av avvikande cytologi årligen. Den kirurgiska behandlingen ska utföras av en kolposkopist och samlas på ett begränsat antal operatörer.

Alla prover relaterade till cervixcancerprevention (cytologi, histologi och eventuell HPV-testning) ska registreras och rapporteras så att de är tillgängliga i en gemensam nationell och/eller regional databas för cervixcancerprevention. En sammanställning och översikt av tidigare och aktuella provsvar bör finnas tillgänglig för utredande gynekolog (till exempel via Cytburken).

## Metoder

Cytologi, kolposkopi, histopatologi och, i särskilda fall, HPV-test, har alla sin plats i utredningen och en sammanvägd bedömning av resultaten av dessa avgör hur patienten skall omhändertas. Obedömbara cellprover skall tas om, men rutinmässig läkemedelsbehandling inför omtagning av inflammatoriska prover saknar stöd (1). Om laboratoriet anger att atrofi är orsak till att provet är obedömbart kan behandling med lokalt östrogen övervägas innan provet tas om.

## Kolposkopi

Syftet med kolposkopi är

- att bestämma det exakta anatomiska läget av transformationszonen
- att bekräfta eller bestrida CIN och värdera graden
- att identifiera eller utesluta invasiv cancer
- att identifiera eller utesluta körtelförändringar
- att besluta om behandlingssätt
- att följa progression/regression av CIN

Cervix och vaginalfornix granskas i kolposkop, före och efter applikation av ättiksyrelösning 3-5% och efter applikation av jod (Schiller-test). Specifika kärlmönster, avvikande aceto-upptag och joduptyg noteras systematiskt.

Valet av handläggningen av cytologiska avvikelser bör ta hänsyn till individuella karakteristika såsom ålder, fertilitets status/önskan, trolig compliance/attendance för uppföljning/kontroller, riskprofil (rökning), tidigare cytologi och dysplasianamnes och immunstatus. Utförs kolposkopi vid tillstånd med



östrogenbrist t.ex. efter menopaus eller under laktation kan lokalt östrogen ges under minst tre veckor före undersökningen. Vid kontaktblödning eller vid tumörsuspekta fynd skall invasiv cancer utan dröjsmål uteslutas med biopsi och endocervikalt prov.

Kolposkopin måste svara på följande frågor (2):

1. Är hela transformationszonen (TZ) synlig eller ej, d.v.s. fullständig eller ofullständig kolposkopi?
2. Finns dysplasisuspekta områden inom TZ, d.v.s. acetovitt epitel med punktering, mosaik, s.k. atypisk transformationszon? Finns utbredning utanför TZ? Vaginal dysplasi avslöjas lättast med jod.
3. Finns förändring talande för tidig invasion, d.v.s. mycket stora lesioner med "bisarra", kaliberväxlande kärl, höggradig, grov mosaik/punktering, nekroser eller petekiala blödningar, skarpa gränser med nivåskillnader mot normalt epitel? I dessa sistnämnda fall är fullständig excision nödvändig för diagnostisk säkerhet och bedömning av eventuellt infiltrationsdjup etc.
4. Samtliga iakttagelser skall dokumenteras antingen med skiss i protokollet, noggrann text eller med hjälp av foto.

Kolposkopifynden bildar underlag för vårdplaneringen, eventuellt efter att px bekräftat förekomst av behandlingskrävande dysplasi. Behandlingsplaneringen är beroende på transformationszonen (TZ) utbredning. (detaljer se Behandlingskapitlet) Man brukar dela in dess utbredning i 3 typer:

TZ typ 1: TZ helt och hållet ektocervikalt belägen

TZ typ 2: TZ delvis endocervikalt belägen men hela squamo-columnar junction (SCJ) synlig.

TZ typ 3: TZ helt eller delvis endocervikalt men SCJ inte helt synlig i kolposkopet.

Scoringssystem för kolposkopi underlättar för kolposkopisten att systematisera sina fynd och kan användas i kvalitetsuppföljning. Swedescore-systemet har i en studie (3) visat mycket god förmåga att identifiera och utesluta CIN2+ och fler studier pågår. Swedescore, är utprovat på kvinnor som ej är gravida och som har östrogeniserade slemhinnor. Det är alltså inte känt hur det fungerar för puerperala och postmenopausala kvinnor utan substitution. Vid misstanke på körtelcellsförändringar bör man alltid förlita sig på histopatologi.

Fem variabler bedöms och varje variabel åsätts ett värde 0, 1 eller 2 enligt detta schema. (Se nedan.)

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

Totalscore 1-4 poäng talar mot CIN2+ och medan 8-10 poäng talar för. Varje kolposkopist bör utvärdera hur systemet fungerar i hans/hennes händer innan man väljer att avstå från biopsi.

## Riktad provexcision

Vanligtvis riktas px mot de ställen, som efter kolposkopi bedöms inrymma de mest uttalande förändringarna. Kolposkopi kan dock missa fr.a. små CIN-lesioner, även CIN3. Vid upprepad cytologisk atypi med kolposkopiskt tagna negativa px bör därför, om negativ HPV-test ej föreligger, ny kolposkopi göras. Då bör man ta px från alla fyra kvadranter, s.k. blinda biopsier, alternativt utföra en diagnostisk kon (4). Dessförinnan ska naturligtvis vaginala atypier ha uteslutits.

## Endocervikal diagnostik

Det är synnerligen viktigt att klarlägga om dysplasin breder ut sig i cervikalkanalen särskilt med tanke på risken för adenocarcinom. Adenocarcinoma in situ har ofta ( $\geq 15\%$ ) multifokal endocervikal utbredning och uppträder tillsammans med skivepitel CIS i 25-50% varför cytologin ofta larmar genom att enbart ange skivepiteldysplasi. Undersökningar där man jämfört cervixabrasio med Cytobrush antyder att borstprov kan ge mer representativt material och rekommenderas därför på obedövade patienter (5). Diagnostisk konisation bör övervägas när en endocervikal lesion måste uteslutas liksom före hysterektomi i behandlingssyfte.

## HPV-tester

HPV-tester i triage (utredning av lätt skivepitelatypi (ASCUS) eller lätt dysplasi (CIN1) bör helst utföras som reflextestning, d.v.s. HPV-test gjort på befintligt vätskebaserat cytologprov vid laboratoriet. Ytterligare virusprovtagning är indicerad endast då fynden vid kolposkopi och histopatologi väsentligen understiger det cytologiska fyndet som föranledde utredningen.

## Referenser

1. Matusik J, Andreasson J, Olfosson K, Nielsen T. Gynekologisk cellprovskontroll - uppföljning av obedömbara cellprov. *Läkartidningen*. 2003;100:4176-9.
2. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2003 Jan;101(1):175-7.
3. Strander B, Ellstrom-Andersson A, Franzen S, Milsom I, Radberg T. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Oct;84(10):1013-7.
4. Pretorius RG, Zhang W-H, Belinson JL, Huang M-N, Wu L-Y, Zhang X et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):430-4.
5. Mogensen ST, Bak M, Dueholm M, Frost L, Knoblauch NO, Praest J et al. Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Jan;76(1):69-73.



# Utredning av atypiskt cellprov – översikt

## FAKTARUTA

### Utredning av atypiskt cellprov taget i screeningsyfte

#### **Normalt prov**

Besked till patient från laboratoriet/Onkologiskt centrum. Åter rutinscreening.

**Obedömbart prov** ska tas om. Om provet är obedömbart p.g.a. atrofi kan patienten rekommenderas att ta lokal östrogenberedning i minst 3 veckor. Om provet efter ny provtagning är normalt görs inget ytterligare p.g.a. det tidigare obedömbara provet. Upprepat obedömbart prov föranleder remiss till kolposkopi.

**Avsaknad av endocervikala celler** föranleder ingen åtgärd om provet i övrigt är besvarat som normalt. Det är emellertid en viktig kvalitetsparameter för provtagningen.

**Koilocytos eller tecken till HPV utan samtidig dysplasi** ska inte förekomma som enda diagnos. Om så ändå sker bör kvinnan utredas på samma sätt som vid lätt dysplasi och lätt skivepitelatypi/ASC-US.

#### **Lätt skivepitelatypi (ASC-US) eller**

#### **Lätt dysplasi (CIN1).**

Triage med HPV eller fullständig utredning, se särskilt kapitel.

#### **Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H),**

#### **Måttlig dysplasi (CIN2),**

#### **Stark dysplasi (CIN3) eller**

#### **Oklar atypi.**

Indicerar alltid fullständig utredning, se särskilt kapitel.

#### **Cytologisk körtelcellsatypi, cytologi antydande adenocarcinom in situ (AIS).**

Indicerar alltid fullständig utredning, se särskilt kapitel.

#### **Misstanke på cancer.**

Remitteras omedelbart till gynekolog.

## Utredning av avvikande cellprov hos kvinnor med symtom

Någon gång utgör cellprovet en del av utredningen av suspekta symtom hos en kvinna som sökt sig till sjukvården (indicerad cytologi till skillnad från screening). Sådana symtom kan vara persisterande fluor eller olaga blödning fr.a. kontaktblödning eller postcoital blödning. Hon ska utredas skyndsamt med kolposkopi och biopsier för uteslutande av invasiv cancer.

Suspekta fynd kan vara vårtlika förändringar på portio eller andra atypiska fynd, polyp eller ektopi med avvikande makroskopiskt utseende etc. Cytologin är enbart vägledande för ytterligare diagnostiska och uppföljande åtgärder t.ex. om kolposkopi och en enkel biopsi visat inkonklusiv eller benign bild. Normalt cytologprov som enda diagnostiska åtgärd utesluter inte cancer. Vid utredning av postmenopausal blödning ska cervixcancer alltid uteslutas som blödningsorsak fr.a. vid tunt endometrium(1).

## Referens

1. Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium  $\leq 4.4$  mm: long-term follow-up results. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1368-74.

# Handläggning av kvinnor med lätt skivepitelatyptyp (ASC-US) eller CIN1 i cellprov

## Bakgrund

Lätt skivepitelatyptyp/ASC-US och lätt dysplasi/CIN1 i cellprov utgör i Sverige c:a 70% av alla avvikande diagnoser (1). Andelen prover med dessa avvikelser varierar mellan 2,5% och 5,5% i olika delar av landet. Av alla cellprov tagna år 2006 uppvisade 2% lätt skivepitelatyptyp och 1,4% CIN1, vilket motsvarar c:a 20 000 prover men färre individer eftersom prover tagna under utredning är medräknade. I länder, såsom exempelvis England och USA, är andelen lätt skivepitelatyptyp ASC-US ofta betydligt högre, vilket beror på andra bedömningskriterier (2). Reproducerbarheten vid bedömning av lätt skivepitelatyptyp och CIN1 är mycket låg (3, 4), och fördelningen mellan avvikande prov med lätt skivepitelatyptyp och med CIN1 visar stor spridning i landet (5). Vid vissa laboratorier är risken för höggradig dysplasi i histopatologi högre vid CIN1-diagnos än vid lätt skivepitelatyptyp, men vid andra laboratorier är utfallet helt jämförbart (6). Det är därför det inte är meningsfullt att i nationella rekommendationer särskilja handläggningen av lätt skivepitelatyptyp och CIN1.

Så kallad "see and treat" handläggning, där transformationszonen excideras utan föregående histopatologisk diagnos, rekommenderas inte för lätt skivepitelatyptyp eller CIN1. Låggradiga cellförändringar läker ut spontant i hög utsträckning (ca 60% av CIN1) (7-9). Dock härrör en stor andel av histopatologiskt verifierad CIN2+, och en del fall av invasiv cancer, från indexprov med dessa diagnoser (6,

10). I svenska material har man funnit 8-32% CIN2+ bland kvinnor med lätt skivepitelatyptyp (6), och 17-55% bland kvinnor med cytologisk CIN1 (6, 11), och i allmänhet högre andel än i internationella studier (12, 13), vilket är en av anledningarna till att vi i Sverige inte kan kopiera internationella rekommendationer. I en svensk studie med fullständig histopatologisk uppföljning av kvinnor med lätt skivepitelatyptyp (n=274) eller CIN1 (n=63), och som var positiva för högrisk-HPV (hrHPV) DNA och/eller upprepat cellprov, fann man CIN2+ i högre utsträckning bland kvinnor yngre än 35 år jämfört med bland kvinnor 35 år eller äldre (40,6% vs 26,2%) (14).

## Humant papillomvirus (HPV) vid lätt skivepitelatyptyp och CIN1

Test för högrisk HPV DNA för triage (≈ sortering) av lätt skivepitelatyptyp och CIN1 har utvärderats i ett flertal studier och är rekommenderad handläggning av ASC-US i EU:s och ASCCP:s riktlinjer för att utvälja vilka kvinnor som behöver utredas vidare med kolposkopi (15, 16).

Kostnadseffektiviteten är dock beroende av hur stor andel av kvinnorna som är HPV-positiva. HPV-positiviteten är kraftigt åldersberoende. I en studie från Värmland och Örebro läns landsting var HPV-positiviteten bland kvinnor med lätt skivepitelatyptyp (n=274) eller CIN1 (n=63) 76% under 35 år, och 44% över 35 år, och 60% i hela gruppen (23-60 år) (14). I en populationsbaserad studie från screening-

programmet i Stockholm var HPV-positiviteten för hrHPV i åldersgruppen 23-25år 87%, mellan 26-28 år 82%, upp till 35år 75% och över 35 år 57% hos kvinnor med lätt skivepitelatyptyp (n=475) eller CIN1 (n=886) (17). I en annan studie från Stockholm, där 49% av lätt skivepitelatyptyp (n=119) och 71% av CIN1 (n=222) var hrHPV positiva totalt, fann man ingen tydlig skillnad mellan olika åldersgrupper för lätt skivepitelatyptyp, men däremot lägre andel HPV-positiva bland kvinnor över 30 år med CIN1(18). Om en hög andel av kvinnorna är HPV-positiva blir testets diskriminerande funktion dålig, och testet kan istället bli kostnadsdrivande.

## Utredningsalternativ

Två alternativa handläggningar kan övervägas vid lätt skivepitelatyptyp eller CIN1 i screeningprov hos en kvinna som inte tidigare har haft cellförändringar; 1) direkt kolposkopi, eller 2) hrHPV DNA-testning för att välja ut de kvinnor som behöver utredas med kolposkopi (triage).

1) Direkt kolposkopi: I en nyligen publicerad stor randomiserad studie från England, som har jämfört direkt kolposkopi med upprepat cytologi som handläggning av lätt skivepitelatyptyp och CIN1, upptäcktes signifikant fler CIN2+ och CIN3+ med direkt kolposkopi (19). Tidigare randomiserade studier har visat likvärdiga utfall när det gäller andelen upptäckta CIN3 inom 24 månader (20-22), men följsamheten till uppföljande kontroller minskar med tiden och blir signifikant lägre bland kvinnor som handläggs med upprepat cytologi jämfört med direkt kolposkopi (23), vilket gör att kvinnor som handläggs med upprepade cellprov utsätts för större risk. Detta bekräftas i en nyligen genomförd populationsbaserad svensk fall-kontroll studie där handläggning med histologisk provtagning var associerat med en signifikant lägre risk för invasiv cervixcancer jämfört med upprepat cytologi (OR 0,46, 95% CI 0,24-0,89) (24). Andra retrospektiva studier har visat att kvinnor

som övervakats cytologiskt efter en lågradig cellförändring har en avsevärt högre risk för invasiv cervixcancer jämfört med normalbefolkningen (25, 26). Data talar således för att enbart övervakning med upprepat cellprov är otillräcklig handläggning av dessa kvinnor.

## REKOMMENDATION

Kvinnor med lätt skivepitelatyptyp eller CIN1 bör utredas med kolposkopi och förnyat cellprov inom 6 månader. *Evidensgrad 1*  
Så kallad "see and treat" handläggning, där transformationszonen excideras utan föregående histopatologisk diagnos, rekommenderas inte för lätt skivepitelatyptyp eller CIN1. *Evidensgrad 1*

2) Triage med hrHPV-test: HrHPV-DNA-testning har signifikant högre sensitivitet för CIN2+ jämfört med upprepat cellprov vid triage av lätt skivepitelatyptyp.(13) I en randomiserad studie från Värmland-Örebro ökade andelen upptäckta CIN2+ med 32% bland kvinnor med lätt skivepitelatyptyp eller CIN1(14).

I den stora amerikanska ASCUS-LSIL studien (ALTS) ledde handläggning med upprepat cellprov till att fler kvinnor behövde kolposkoperas inom en 2 års period, jämfört med handläggning med hrHPV DNA testning (73% vs 53%) (27).

En stor randomiserad studie av HPV-DNA-testning av >3000 kvinnor med lätt skivepitelatyptyp och CIN1 inom Stockholms läns landsting visade att HPV-triage gav oförändrad säkerhet jämfört med direkt kolposkopi. Hälsoekonomiska besparingar sågs från ca 35 års ålder och uppåt. Studien gjordes med konventionell cytologi, där nytt besök för HPV-test krävs. Vid vätskebaserad cytologi bortfaller kostnad för nytt besök för HPV-test, varför hälsoekonomiska besparingar troligen kan göras vid HPV DNA-triage även i lägre åldrar när vätskebaserad cytologi används och priset på HPV-testning sjunker.

## Upprepat cellprov

Upprepat cellprov har, av tradition i stora delar av Sverige, varit handläggningen av lätta cellförändringar i ett screeningprov. Metoden är billig och har sannolikt haft någorlunda god specificitet. Cellprov, som har en låg sensitivitet, kan vara acceptabel som screeningmetod men när detta test flaggar för att det finns en avvikelse bör undersökning med hög sensitivitet utföras. I stora delar av landet har upprepat cellprov kommit att ersättas av kolposkopi, ofta efter en väntetid för utläkning på 3-6 månader.

## REKOMMENDATION

Kvinnor över 35 års ålder med lätt skivepitelatyptyp eller CIN1 i screeningprov kan genomgå testning med känslig HPV-DNA-test som triage. Testnegativa ska inte kallas till kolposkopi men till en uppföljande cytologi efter ett år. *Evidensgrad 1*

I områden där cytologprov med lätt skivepitelatyptyp och CIN1 är förenat med låg frekvens hrHPV/höggradig dysplasi även bland yngre kvinnor, eller där det finns påtaglig brist på kolposkopiresurser, kan det vara motiverat att göra triage i åldrar under 35. *Evidensgrad 3*

## Sammanfattning

Mot bakgrund av den höga prevalensen av höggradiga dysplasier bland svenska kvinnor med lätt skivepitelatyptyp/ASC-US och CIN1, och att handläggning med upprepat cytologi kräver följsamhet till upprepade kontroller, samt att nya data visar att cytologisk övervakning leder till färre upptäckta höggradiga dysplasier och är förenad med ökad risk, rekommenderas direkt kolposkopi av alla kvinnor med undantag av de kvinnor som genomgår triage med HPV-DNA-testning och befunnits vara HPV-negativa.

## Rekommenderad handläggning

Den rekommenderade handläggningen av kvinnor med lätt skivepitelatyptyp och CIN1 i screeningprov framgår av flödesschema.

Data visar att HPV-testning lönar sig bäst på kvinnor över en viss ålder. Åldersgränsen bör anpassas efter lokala förhållanden. Om indexprovet tas som vätskebaserat cytologprov görs HPV-testen som reflextest. I annat fall kan patienten kallas särskilt för HPV-test från cervix enligt provtagningsanvisningar från det laboratorium som anlitas. Detta prov bör tas inom 3 månader efter indexprovet och kan tas av barnmorska i screeningorganisationen.

HPV-DNA negativa kvinnor rekommenderas ta ytterligare ett cellprov efter 1 år (15, 28). Resultat från svenska studier visar att kring 3% av HPV negativa kvinnor med lätt skivepitelatyptyp/CIN1 i cytologi har CIN2+ (14, 17). I ALTS-studien utvecklade 2% av alla HPV-negativa CIN3 under 2 år (29). Upprepat cellprov ett år efter HPV-negativt lätt skivepitelatyptyp/CIN1 prov ger hög säkerhet, och kunskapsunderlaget är otillräckligt för att rekommendera att man kan avstå från cellprov ett år efter indexprovet. Denna policy bör utvärderas i framtida kvalitetsuppföljning av screeningverksamheten.

Kolposkopi efter lätt skivepitelatyptyp och CIN1 bör ske vid en tidpunkt som kan betraktas som säker så att ingen signifikant progression av en allvarlig förändring hinner ske (21), förslagsvis inom 4, max 6 månader, efter indexprovet. Därigenom ges tid för viss utläkning av transienta lätta förändringar. Längre väntetid kan innebära en ökad risk för invasiv cancer (24). Dessutom bör väntetiden från besked om cellförändringar till utredning inte vara alltför lång av psykologiska skäl, enligt resultat från svensk forskning (30).

## REKOMMENDATION

Kolposkopi efter lätt skivepitelatyptyp och CIN1 bör ske inom 4 månader efter indexprovet. *Evidensgrad 3*



Den rekommenderade vidare handläggningen i schemat bygger på resultatet av såväl kolposkopiundersökning med biopsi som samtidig cellprovtagning. Ett cellprov bör tas vid kolposkopiundersökning, i synnerhet om kolposkopin utfaller normalt. Om kolposkopin är ofullständig tas lämpligen cervixportionen som separat prov, s.k. fraktionerad provtagning. Med avvikande cytologi menas lätt skivepitelatypti eller högre. Med px menas kolposkopiskt riktade biopsier med px-tång. (Se Kolposkopikapitlet)

### Vid ofullständig kolposkopi finns två alternativ:

- 1) Om kvinnan har avslutat sitt barnafödande görs en diagnostisk konisering medtagande transformationszonen (TZ) i endocervix.
- 2) Om kvinnan inte har avslutat barnafödande får nytt cytologprov avgöra vidare uppföljning. Är det normalt tas cytologprov 12 resp. 24 mån efter indexprovet. Är dessa prov normala återgår hon till ordinarie screeningprogram. Vid avvikande cytologi rekommenderas diagnostisk konisering, alternativt triage för konisering med hrHPV DNA testning, om kvinnan inte är tidigare testad. Ofullständig kolposkopi är relativt ovanligt i fertil ålder.

### REKOMMENDATION

Vid ofullständig kolposkopi efter lätt skivepitelatypti eller CIN1 i ett cellprov bör diagnostisk excision av TZ/konisering utföras om kvinnan har avslutat barnafödandet, i annat fall efter upprepad cytologisk atypi. *Professionell konsensus*

Kolposkopi har ofta begränsad sensitivitet för att finna höggradig dysplasi (56-70%)(31-33), och körtelcellsförändringar.(34, 35) Vid diskrepanta fynd, såsom vid avvikande kolposkopi men benign PAD och upprepad cytologisk atypi, eller vid normal kolposkopi men upprepad cytologisk atypi, måste därför en förny-

ad utredning göras med kolposkopi och multipla biopsier, alternativt excision av TZ/diagnostisk konisering, samt provtagning från endocervix och undersökning av vagina. Beslutet att excidera TZ/konisera bör baseras på sannolikheten för provtagnings och/eller bedömnings fel, och på individuella karaktéristika såsom kvinnans ålder, barnönskan, trolig följsamhet till uppföljning/kontroller, riskprofil (rökning, tidigare cytologiska avvikelser och/eller behandlad CIN) och immunstatus.

### REKOMMENDATION

Vid normal kolposkopi och/eller benign PAD, men upprepad cytologisk atypi, skall ny utredning göras med kolposkopi och multipla biopsier, endocervikalt prov och undersökning av vagina. *Evidensgrad 1*

Diagnostisk excision av TZ/konisering kan övervägas, med hänsyn tagande till barnönskan och individuella riskfaktorer. *Evidensgrad 3*

Aktiv expektans med ny cytologi och kolposkopi efter 12 månader och 24 månader är en alternativ handläggning vid histologiverifierad CIN1 under förutsättning att fullständig kolposkopi och god compliance kan förväntas. Detta kan vara ett förstahandsalternativ hos kvinnor under 40 år.

Gravida med lätt skivepitelatypti/CIN1 utreds efter särskilda riktlinjer. (Se särskilt kapitel)

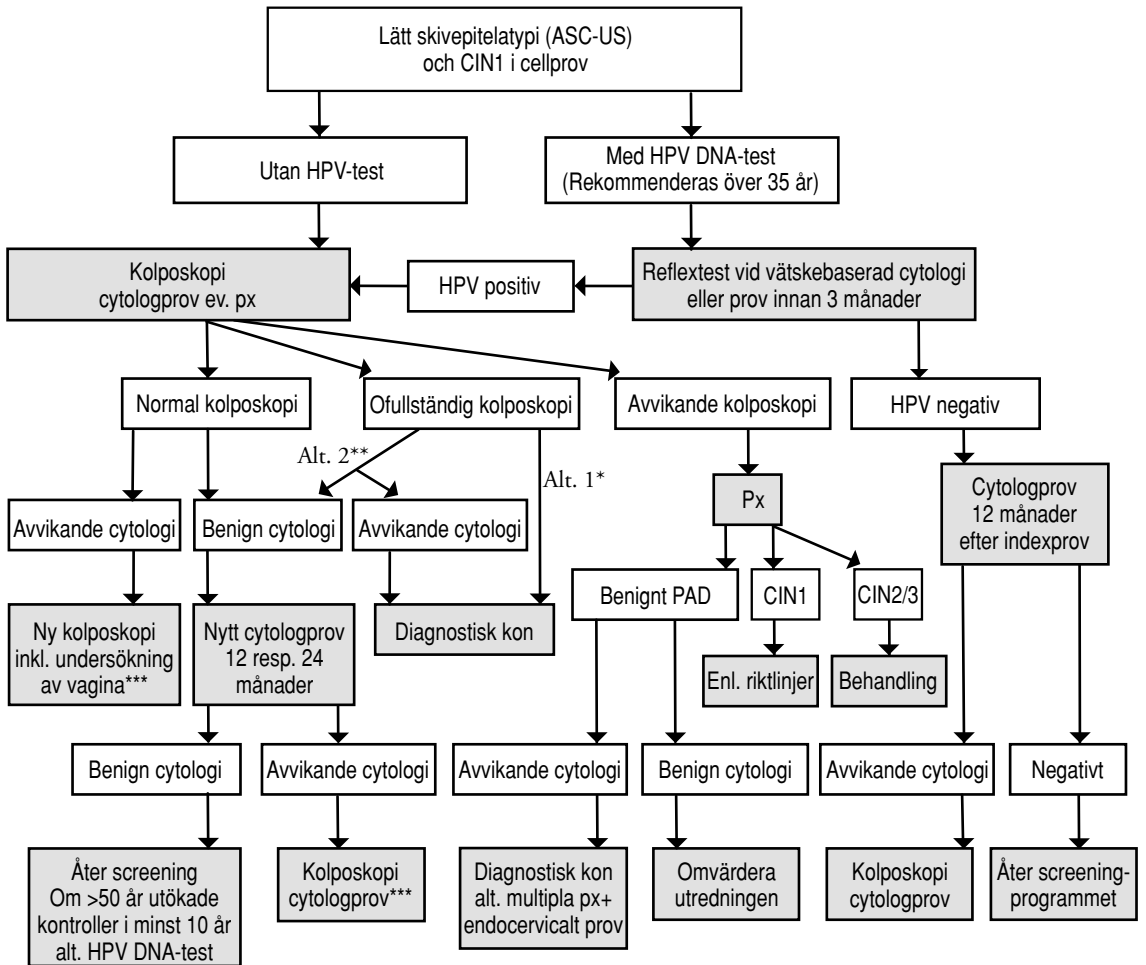
Slutligen, riktlinjer kan aldrig ersätta den kliniska bedömningen. Den kliniska bedömningen skall alltid användas när riktlinjerna appliceras på en individuell patient, eftersom schematiska riktlinjer aldrig kan täcka in alla situationer.

## Referenser:

1. Sparén S. Gynekologisk cellprovskontroll i Sverige. Rapport 2007 med data till 2006. 2008; Available at: [http://ki.se/content/1/c6/05/05/04/Rapport\\_2007.pdf](http://ki.se/content/1/c6/05/05/04/Rapport_2007.pdf)
2. Scott DR, Hagmar B, Maddox P, Hjerpe A, Dillner J, Cuzick J, et al. Use of human papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer*. 2002 Feb;96(1):14-20.
3. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001 Mar 21;285(11):1500-5.
4. Gatscha RM, Abadi M, Babore S, Chhieng D, Miller MJ, Saigo PE. Smears diagnosed as ASCUS: inter-observer variation and follow-up. *Diagn Cytopathol*. 2001 Aug;25(2):138-40.
5. Sparén S. Gynekologisk cellprovskontroll i Sverige. Rapport 2006. 2007; Available at: [http://ki.se/content/1/c6/05/05/04/Rapport\\_2006.pdf](http://ki.se/content/1/c6/05/05/04/Rapport_2006.pdf)
6. Sammanställning av några kvalitetsdata från 2007 gällande Cervixcancerprevention i Västra Sverige. Onkologiskt centrum, Göteborg; 2008
7. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993 Apr;12(2):186-92.
8. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Feb;91(3):252-8.
9. Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjanen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol*. 1992 May;79(5 ( Pt 1)):675-82.
10. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol*. 1998 Jun;91(6):973-6.
11. Risberg B, Andersson A, Lie KA, Nordin B, Zetterberg C. Histology corresponding to mildly dyskaryotic smears--a study of 190 laser cone biopsied patients. *Gynecol Oncol*. 1998 Feb;68(2):193-7.
12. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18;96(4):280-93.
13. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S7-11.
14. Bjerre P, Silfverdal L, Dillner L, Hagmar B, Edvardsson H, Dillner J, et al. A randomized trial of basing treatment on human papillomavirus and/or cytology results in low-grade cervical lesion triage. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jul;199(1):24 e1-7.
15. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*. 2008 Dec;19(6):342-54.
16. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):346-55.
17. Dillner L. Randomized health care policy evaluation of Human Papillomavirus-based management of low-grade cytological abnormalities. Submitted for publication 2009.
18. Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):17 e1-8.
19. Group T. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b2546.
20. Flannelly G, Anderson D, Kitchener HC, Mann EM, Campbell M, Fisher P, et al. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. *BMJ*. 1994 May 28;308(6941):1399-403.
21. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *BJOG*. 1997 May;104(5):590-4.
22. Group TA-LTSA. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jun;188(6):1393-400.
23. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Kehoe S, Flannelly G, Mitrou S, et al. Management of minor cervical cytological abnormalities: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2007 Oct;33(6):514-20.
24. Silfverdal L, Kemetli L, Andrae B, Sparen P, Ryd W, Dillner J, et al. Risk of invasive cervical cancer in relation to management of abnormal Pap smear results. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Aug;201(2):188 e1-7.
25. Soutter WP, Fletcher A. Invasive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed up cytologically. *BMJ*. 1994 May;308(6941):1421-3.

26. Nygard JF, Sauer T, Skjeldestad FE, Skare GB, Thoresen SO. CIN 2/3 and cervical cancer after an ASCUS pap smear. A 7-year, prospective study of the Norwegian population-based, coordinated screening program. *Acta Cytol.* 2003 Nov-Dec;47(6):991-1000.
27. Group TA-LTSA. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1383-92.
28. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA.* 2002 Apr;287(16):2120-9.
29. Castle PE, Cox JT, Jeronimo J, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, et al. An analysis of high-risk human papillomavirus DNA-negative cervical precancers in the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Obstet Gynecol.* 2008 Apr;111(4):847-56.
30. Forss A, Tishelman C, Widmark C, Sachs L. Women's experiences of cervical cellular changes: an unintentional transition from health to liminality? *Sociol Health Illn.* 2004 Apr;26(3):306-25.
31. Kierkegaard O, Byrjalsen C, Frandsen KH, Hansen KC, Frydenberg M. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Sep;73(8):648-51.
32. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol.* 2003 Jun;89(3):424-8.
33. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug;108(2):264-72.
34. Luesley DM, Jordan JA, Woodman CB, Watson N, Williams DR, Waddell C. A retrospective review of adenocarcinoma-in-situ and glandular atypia of the uterine cervix. *BJOG.* 1987 Jul;94(7):699-703.
35. Ostor AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol.* 2000 Nov;79(2):207-10.

**Flödesschema 1**



SFOG 2010

- Alt. 1\* Kvinnor med avslutat barnafödande
- Alt. 2 \*\* Kvinnor utan avslutat barnafödande
- \*\*\* Diagnostisk kon kan övervägas

## Kommentarer till flödesschema

### ASCUS – CIN1

HPV-testning används för triage. Schemat använder HPV-test enbart så att negativ test leder till att åtgärd som annars skulle utföras kan undvikas. Vid positiv test gör man det man ändå skulle ha gjort utan denna information. På så sätt används testets höga negativa prediktiva förmåga, och fallgröpar med dess låga positiva prediktiva förmåga undviks. Vi ska undvika att behöva följa och ta ställning till behandling av infektioner utan morfologiska korrelerat. Patienter återgår till screening efter tre negativa cytologier och en negativ kolposkopi, alternativt en negativ HPV-test och en negativ cytologi. I guidelines från USA (ASCCP) jämförs negativ HPV-test med två negativa cytologier. En uppföljande cytologi ett år efter negativ HPV-test får ses som en säkerhetsåtgärd som efter utvärdering förhoppningsvis kan avskaffas. HPV-typning ger ingen ytterligare information som kan användas i detta schema. En förutsättning för att införa HPV-testning är att denna registreras och kan rapporteras till gemensamma databaser

Åtgärder är markerade i rutor med gråtonad bakgrund och resultat i ofärgade rutor

Rekommenderade åldersgränser kan kräva lokal anpassning utifrån resurstillgång. Direkt kolposkopi är inte fel för kvinnor över 35 år och nödvändigt om man inte har tillgång till HPV-test.

Avvikande cytologi = alla förändringar. dvs. Lätt skivepitelatyptyp (f.d. svårvärderad skivepitelatyptyp) och "värre".

# Handläggning av cytologprov som visar CIN2, CIN3, oklar atypi, misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H) eller misstanke om cancer

Sammantaget svarar ovanstående diagnoser, med undantag för Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H) som tidigare inte redovisats med egen diagnoskod, för 7.958 (1,23%) av totalt cirka 670.000 prov tagna 2006 (1). ASC-H redovisades för 0 - 0,2% av proverna i Västra Götalandregionen 2008. Spridningen mellan olika sjukhus redovisades i motsvarande rapport från 2002 där riksgenomsnittet var 1,28% (9.192 prover) och spridningen 0,44 - 3,60%. Dessa siffror belyser att man värderar proven olika på olika cytologlaboratorier.

Hos kvinnor som utreds efter ovanstående cytologprovssvar finner man en mycket hög andel (53-97%) vävnadsprover med minst måttlig dysplasi (HSIL, CIN2+) och cirka 2% med invasiv cancer (2, 3, 4, 5). Den vidare utredningen skall ske hos gynekolog.

Uppföljning med enbart förnyat cytologprov är inte heller här tillräckligt. Majoriteten av dessa kvinnor är positiva om man testar för högrisk HPV, varför det inte tillför något till utredningen. De skall istället utredas med kolposkopi och histologisk provtagning från avvikande områden (6).

Vid kolposkopisk misstanke om minst måttlig dysplasi kan man överväga att direkt behandla "see and treat" på utvalda patienter och om möjligheten finns (3, 7) alternativt behandla vid ett senare tillfälle men avstå från ytterligare provtagning.

Vid, i övrigt, invändningsfri kolposkopi är det viktigt att även noggrant undersöka

vagina och vulva. Det kan då även rekommenderas att ta biopsier från främre och bakre portioläppen, då ökat antal biopsier ökar sensitiviteten att finna CIN2+ (8,9). Vid kvarstående diskrepans mellan cytologi och kolposkopi/histopatologi bör man överväga att begära omgranskning av cytologprovet alt. second opinion.

Oklar atypi innebär atypi i celler där celltyp inte kan fastställas. Detta kan bero på dålig provkvalité men också på att det finns odifferentierade cancerceller i preparatet. De flesta har ursprung i skivepitel men såväl corpuscancer som enstaka tubar- och t.o.m. ovarialcancer kan presentera sig på detta sätt. Andelen prov med denna diagnos ska vara mycket låg vid laboratoriet - under 0,3%, - annars finns risk att den är uppblandad av andra diagnoser. Om den kolposkopiska utredningen inte visar cervixdysplasi bör dysplasi i andra lokaler övervägas och utredas.

Vid ofullständig kolposkopi, dvs. då inte hela transformationszonen är bedömlar men i övrigt invändningsfri undersökning, inkluderande avsaknad av vaginala förändringar, får man överväga diagnostisk konisering alternativt individualiserad uppföljning med hjälp av t.ex. fraktionerat cytologprov, cervixabrasio, HPV-testning och endometriebiopsi, samt eftergranskning av det cytologprov som föranledde utredningen. Vid fortsatta cytologavvikelser bör diagnostisk konisering utföras (10).

Om provsvaret anger misstanke om cancer skall patienten utredas omedelbart.

Speciella riktlinjer gäller för gravida, se särskilt kapitel.

Kvinnor under 25 år läker i högre grad ut måttlig dysplasi, varför man i denna grupp kan avstå från behandling och istället följa dem med kolposkopi och cytologi (11, 12), med 6-12 mån intervall upp till 2 år. Om kolposkopi bilden efter 1 år fortfarande motsvarar höggradig lesion och/eller cytologin CIN2-3 bör ny biopsi utföras. Detta förfaringssätt förutsätter dock van kolposkopist och att patienten har god hörsamhet till uppföljande kontroller (2).

Se flödesschema 2

## REKOMMENDATION

---

Kvinnor med CIN2, CIN3, Oklar atypi, ASC-H eller misstanke om Cancer skall snarast utredas hos gynekolog. Enbart förnyad provtagning är inte adekvat.

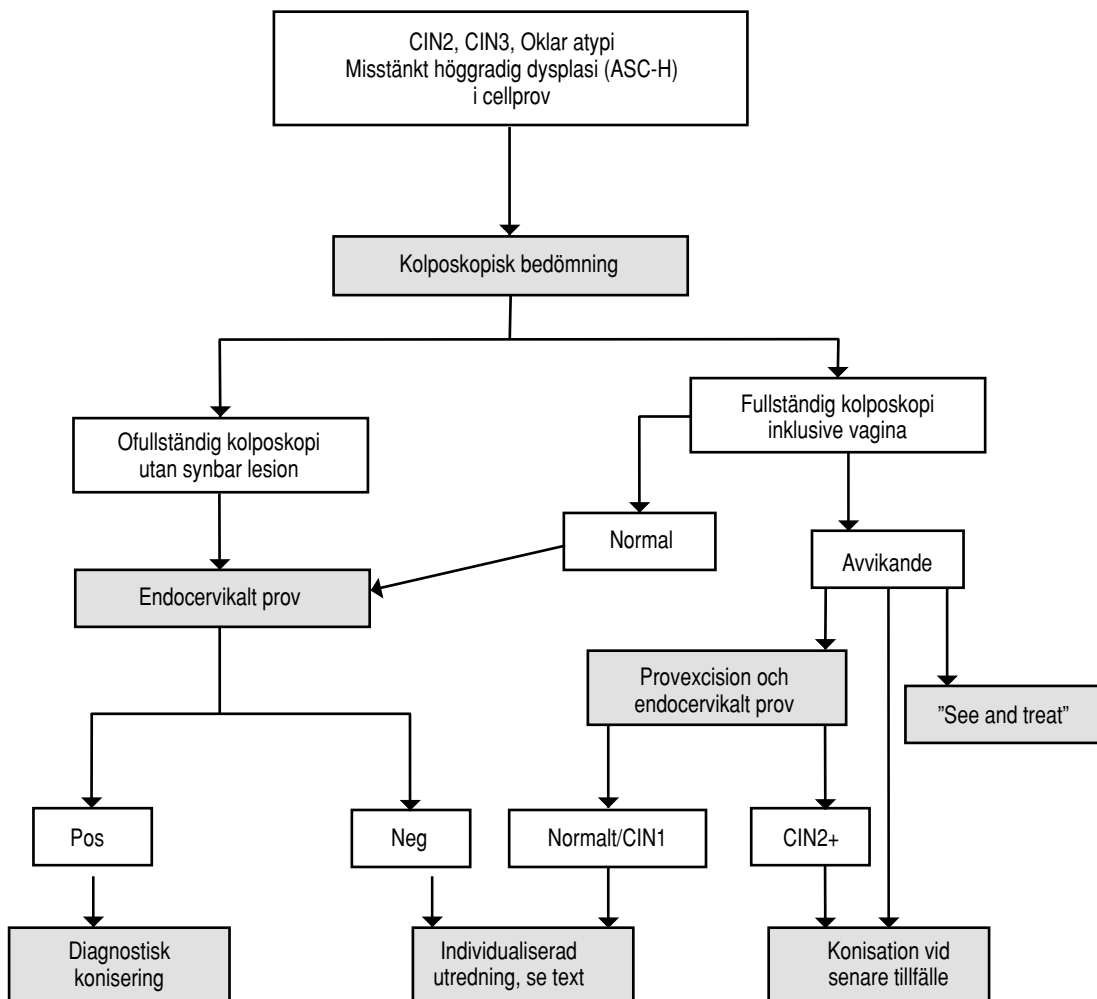
*Evidensgrad 2*

---

## Referenser

1. Sparén P. Gynekologisk cellprovskontroll i Sverige 2006. Stockholm: Nationellt Kvalitetsregister för Gynekologisk Cellprovskontroll; 2007
2. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):346-55.
3. Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, 3rd, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM, Jr. A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis.* 2005 Jan;9(1):2-6.
4. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol.* 2001 Sep;82(3):516-22.
5. Onkologiskt centrum. Sammanställning av några kvalitetsdata 2008 gällande cervixcancerprevention i Västra Sverige. Göteborg; 2009
6. Silfverdal L, Kemetli L, Andrae B, Sparen P, Ryd W, Dillner J, et al. Risk of invasive cervical cancer in relation to management of abnormal Pap smear results. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Aug;201(2):188 e1-7.
7. Kjellberg L, Tavelin B. 'See and treat' regime by LEEP conisation is a safe and time saving procedure among women with cytological high-grade squamous intraepithelial lesion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9):1140-4.
8. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug;108(2):264-72.
9. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):430-4.
10. Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI, Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *BJOG.* 1991 Dec;98(12):1273-6.
11. Skjeldestad FE, Hagen B, Hagmar B, Iversen OE, Juvkam KH, Steen R, et al. Er cervixcytologisk undersøkelse av unge kvinner mer til skade enn til gagn? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2007 Jun 28;127(13):1782-5.
12. Massad SL, Markwell S, Cejtin HE, Collins Y. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia among young women with abnormal screening cytology. *J Low Genit Tract Dis.* 2005 Oct;9(4):225-9.

## Flödesschema 2



SFOG 2010





# Handläggning av kvinnor med cellprov som visar körtelcellsförändringar eller misstanke på adenocarcinoma in situ (AIS)

Cytologprov innehållande avvikande körtelceller är ofta reaktiva förändringar, t.ex. beroende på inflammation eller polyper. Dock finns det i denna grupp även en hög andel (9-58%) svåra dysplasier och invasiva adenocarcinom utgående från cervix, endometrium, ovarier eller colon (1) (2, 3), varför cytologisk körtelcellsatypi eller cytologi antydande adenocarcinoma in situ (AIS) skall utredas omgående av gynekolog med kolposkopi. Utredning med endast förnyat cellprov eller HPV-testning är oacceptabelt.

Sammantaget svarade ovanstående cytologiska diagnoser för 1 369 (0,21%) av totalt cirka 670 000 prov tagna 2006 varav körtelcellsatypi svarade för 1 146 (0,18%) och Adenocarcinom/AIS förekom i 223 fall (0,03%) (4).

## Utredning

Föreligger det kolposkopiska avvikelser vid undersökningen, biopseras dessa (px).

Om TZ är normal eller inte helt bedömbär bör cervixabrasio eller diagnostisk excision (hög, smal kon) utföras. På kvinnor > 40 års ålder eller om mellanblödningar har förelegat utförs även endometriediagnostik.

## Behandling

Behandlingen vid adenocarcinom in situ måste individualiseras och kräver erfaren operatör.

Resektatet skall vara i ett stycke varför multipla slyngresektioner ("cowboy hat") är olämpliga. AIS-lesioner förekommer ofta samtidigt med skivepitelcancer in situ och är multifokala i  $\geq 15\%$ . Hos kvinnor med önskan om bevarad framtida fertilitet erfordras en smal hög kon, som skall ha fria resektionsränder och endocervikalprovet, taget efter det att konen avlägsnats, måste vara invändningsfritt. Under uppföljning kan prov där körtelceller saknas inte accepteras som normala.

## Hysterektomi

Naturalförloppet för körtelcells dysplasi är dåligt känt. I fall av tveksamhet angående radikaliteten vid operation av AIS eller i den första uppföljningen, liksom AIS hos perimenopausala kvinnor, bör uterusextirpation utföras som behandling, förutsatt att kvinnan kan acceptera detta utifrån fertilitetsönskemål, men innan hysterektomi skall invasiv förändring ha uteslutits.

## REKOMMENDATION

- Kvinnor med körtelcellsförändringar skall snarast utredas av gynekolog
- Endast förnyad provtagning är inte adekvat.
- Behandlingen kräver erfaren operatör

## Referenser

1. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, Dietrich CS, 3rd, Eastham ML, Modesitt SC. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1285-91.
2. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):346-55.
3. Onkologiskt centrum. Sammanställning av några kvalitetsdata 2008 gällande cervixcancerprevention i Västra Sverige. Göteborg; 2009
4. Sparén P. Gynekologisk cellprovskontroll i Sverige 2006. Stockholm: Nationellt Kvalitetsregister för Gynekologisk Cellprovskontroll; 2007

# Handläggning av atypiskt cytologprov under graviditet

## Inledning

Cervixcancer är – jämte bröstcancer – den vanligaste cancerformen som diagnosticeras under graviditet. Trots detta är det en mycket ovanlig händelse. Atypiska cellprov är däremot vanligt förekommande och kan lyckligtvis handläggas konservativt i de allra flesta fall. Trots att definitiv behandling av dysplasier kan skjutas upp till månader efter förlossningen måste dock diagnostisk värdering med anledning av atypiska vaginal cytologiska prov utföras noggrant och skyndsamt under graviditeten. Graviditeten erbjuder ett unikt tillfälle för screening för cervikal atypi hos kvinnor som inte tagit cellprov enligt gängse screeningprogram, speciellt eftersom de allra flesta tenderar att besöka MVC under graviditet, även de som annars ej deltar i screeningkontrollerna. Handläggandet av invasiv cancer är beroende på gestationslängden och måste individualiseras (1).

## Patofysiologi

Graviditet predisponerar ej för uppkomst av CIN och sannolikt påskyndas ej heller naturalförloppet.

Graviditet har ej effekt på CIN. Progression ses sällan under graviditet. Progress till högre grad av dysplasi har rapporterats i upp till 7% (2). Endast en mycket liten andel av CIN, 0,4%, progredierar till invasiv cancer under graviditet (3). Regress ses däremot oftare post partum (4-7). *Evidensgrad 2*

CIN3 förekommer i 0,01-0,13% hos gravida beroende på vilken population man studerar (8-10). Avvikande cytologprov hos

gravida förekommer i en frekvens mellan 0,22% och 10% beroende på vilken population man studerar (2, 5, 8, 10-14). I ett västsvenskt material från åren 2004-2006 omfattande 4823 gravida, som blivit föremål för screeningprovtagning, fann man 4,21% atypiska, bedömbara prov. Bland åldersmatchade, icke-gravida, som tagit cytologprov inom screeningprogrammet, under samma tidsperiod fann man bland 113 934 kvinnor 2,99% atypiska, bedömbara prov. Andelen prov med CIN 2 eller mer hos de gravida i detta material var 0,91%, att jämföra med de icke gravida där andelen prov med CIN 2 eller mer utgjordes av 0,53%. (Uppgifter från Cytturken, Onkologiskt Centrum, Västra sjukvårdsregionen.)

Invasiv cervixcancer förekommer hos gravida i 0,0036-0,15% (1, 2, 6, 10, 13-18). I en svensk population förekommer invasiv cervixcancer stadium I B hos gravida i 0,0075% d.v.s. 7,5 fall per 100 000 gravida. Denna studie innefattar även patienter som fått sin cancerdiagnos upp till sex månader post partum (16).

Under graviditeten sker en gradvis evertering av cervixslemhinnan och metaplastisk omvandling. Detta är mest uttalat hos primigravida och framför allt fr.o.m. graviditetsvecka 13. Oftast är hela TZ lokaliserad på ektocervix, tillgänglig för fullständig kolposkopisk bedömning och provtagning. Efter partus retraheras TZ mot endocervix (10, 18).

## Handläggning

Cytologprov bör tas i början av graviditeten på alla, 23 år och där över, som inte, har ett

normalt cellprov inom två och ett halvt år tillbaka. Provtagning kommer annars att ske i slutet på graviditeten eller under puerperium och amning. Graviditet är således inte något hinder för att ta cytologprov, som skall inkludera endocervikalt borstprov. Provet skall handläggas med förtur på laboratoriet.

Hos kvinnor med andra riskfaktorer såsom icke säkerställd obstetrisk blödning, avsaknad av tidigare cytologprover bör provet i förekommande fall tas även under graviditetens senare hälft. Det skall i dessa fall åtminstone tas ett cytologprov vid kontrollen post partum.

Det finns en stor enighet om att cytologprov skall tas vid första antenatala besöket inom mödravården (1, 2, 8, 10, 16, 18, 19). Cytologprov är tillförlitligt på gravida (1, 18). I en studie gjordes jämförelse mellan Cytobrush och Ayres spatel respektive bomullspinne och Ayres spatel. Cytobrush gav bättre utbyte av endocervikala celler. Förekomsten av missfall och spottings var samma i båda grupper (20). *Evidens Professionell konsensus*

Gravida som uppvisar atypiskt cytologprov skall ej omkontrolleras utan bör snarast bedömas av rutinerad kolposkopist, som har särskild kunskap och erfarenhet av att handlägga denna patientkategori. Kolposkopisk bedömning av gravida är svårt (3, 10, 18, 19). *Evidens Professionell konsensus*

På grund av den oro som besked om cellförändringar kan skapa, bör utredning ske utan dröjsmål. Andra skäl att undersöka gravida kvinnor med förtur, även om smear visat lindriga atypier, är att kolposkopi är tekniskt svårare att utföra efter 18-20 graviditetsveckor och att provexcisioner och eventuell cervixabrasio kan framkalla riklig blödning längre fram i graviditeten. Risk för missfall eller prematurbörd på grund av denna provtagning föreligger inte i detta tidiga skede av graviditeten. Av psykologiska skäl, bl.a. p.g.a. naturlig förekomst av spontana aborter i denna period, rekommenderas ej biopsi i första trimestern. Dessutom är det ofta så att hela transformationszonen kan inspekteras för biopsi först i andra trimestern, särskilt hos förstföderskor.

Således bör utredning med px ske så tidigt som möjligt i andra trimestern.

Cervixabrasio anses vara en relativ kontraindikation. Däremot föreligger ingen ökad risk för blödningskomplikation, prematurbörd eller missfall vid provexcision (6, 8, 10, 11, 18, 21). *Evidensgrad 2*

Under graviditet är målet med handläggning av cytologisk atypi främst att utesluta invasiv cancer. Vid cytologisk atypi av grad som ej kan förklaras av inflammation, skall undersökning ske snarast möjligt med kolposkopi och riktade biopsier. Cytologprov som ej är bedömbara p.g.a. inflammation skall tas om snarast möjligt, eventuellt efter behandling. Om inte hela TZ är synlig kan provtagning med endocervikal borste utföras. Cervixabrasio bör undvikas under graviditet. Konisering eller slyngbiopsi kan vara motiverat hos enstaka, väl selekterade patienter.

Det är ett säkert handläggningssätt att med kolposkopi och provexcision följa upp patienter med CIN under graviditet (2-5, 18, 19, 21, 22). *Evidensgrad 2*

Vid kolposkopi kan ättika och jod användas på samma sätt som på icke-gravida. Provtagningen kan ske utan bedövning. Blödning kan stillas med Albothyllösning, lapispenna, ferroklorid, järnsulfat eller med infraröd koagulator. Diatermi eller suturering behöver sällan tillgripas. *Evidens Professionell konsensus*

Vid utbredd kolposkopisk lesion med nedväxt i kryptor får kolposkopisten bedöma huruvida laserkonisation eller slyngresektion erfordras för att säkerställa diagnosen, eventuellt efter diskussion på patologkonferens. Har cancer ej säkert uteslutits bör flera biopsier tas och cervixabrasio utföras 2-4 veckor efter partus. Vid CIN 2 eller 3 samt vid tidigare ofullständig kolposkopi kan kolposkopisk undersökning med cytologprov och px, eventuell excision, övervägas 6 veckor post partum, särskilt om progress förelegat vid kontroll i slutet av graviditeten. Excisionsbehandling av dysplasi, där cancer tidigare uteslutits, bör dock vänta till 3-4 månader post partum.

Enighet råder om att konisering skall utföras på de fall där det finns misstanke om mikroinvasiv cancer. *Evidens professionell konsensus*

Vilken metod som är lämplig, knivkonisering, slyngkonisering eller laserkonisering, beror på vilken metod som vederbörande operatör är van vid att använda. Slyngkonisering och laserkonisering ger mindre blödningskomplikationer än knivkonisering. Laserkonisering ger mindre brännartefakter i preparatet än slyngkonisering (11, 13, 18, 19, 21-25).

Blödningskomplikation har rapporterats till 5-15 % och spontanabort upp till 25% (26, 27), prematurbörd upp till 19% vid konisering i andra trimestern (27). Robinson et al fann en komplikationsfrekvens, inkluderat alla typer av komplikationer, på 25% (25, 28). Kvarvarande dysplasi har rapporterats till 43-52% (9, 27).

Vad beträffar adenocarcinoma in situ, som misstänks eller diagnosticeras under graviditet saknas publicerade systematiska observationer. Naturalhistorien är sämre känd än för skivepitel-CIS; incidensen ökar både i relativa och absoluta tal (29). Handläggande med knivkoniseringar har rapporterats kunna ske utan problem i första trimestern (30). Bland C-ARGs medlemmar har flera begränsad erfarenhet även av laserkonisering och slyngresektioner, i varje fall tidigt i andra trimestern. *Evidensgrad 3*

Vid misstanke om CIN 2, CIN3 eller AIS rekommenderas ny undersökning med kolposkopi och cytologprov samt vid behov förnyad px någon gång ytterligare under graviditeten, lämpligen i graviditetsvecka 28-30. Om det då finns misstanke om cancer kan, i samråd med obstetriker, förlossning vecka 32-33 vara aktuell. Om progress till CIN 2+ vid kontroll i graviditetsvecka 28-30 kan i enstaka fall ytterligare kontroll med kolposkopi och cytologprov bli aktuell även senare under graviditeten. Kolposkopi i sen graviditet kan dock vara svår att genomföra. Px efter graviditetsvecka 28-30 skall utföras med stor restriktivitet och på operationsavdelning då det förelig-

ger stor risk för blödning (18, 30). *Evidens professionell konsensus*

12-70% av alla PAD-verifierade lesioner har rapporterats gå i regress och t.o.m. normaliseras post partum, åtminstone temporärt. Yost et al såg en regress på 70% sex veckor post partum (3). Coppola et al noterade en regress på 12% vid en medeluppföljningstid på 24 månader (6). Ackermann et al noterade regress av CIS i 34,2% sex till åtta veckor post partum (7).

Många av dessa lesioner recidiverar inom några år, om de ej behandlas, vilket understryks av att den studie med längst uppföljningstid har lägst utläkning.

Mot bakgrund av detta skall alla patienter bedömas med cytologi, kolposkopi och px och när så är indicerat genomgå excisionsbehandling tre till fyra månader post partum. Om mikroinvasion inte har kunnat uteslutas bör utredning med px och cervixabrasio ske redan 2-4 veckor post partum. Biopsierna får då ofta göras "blinda" eftersom kolposkopi är av mycket begränsat värde så snart efter förlossningen. (3-5, 12, 18, 19, 22, 31, 32). *Evidensgrad 2*

Excisionsbehandling bör ej ske tidigare än 3-4 mån post partum p.g.a. risk för överbehandling, blödningar samt risk för cervixstenos vid behandling under hyperinvolution, amning och amenorré. Om konisering är nödvändig under amningsperioden och innan menstruationer återkommit kan östrogen tillföras lokalt för att försöka motverka stenosering av cervixkanalen och hämatometra. *Evidens professionell konsensus*

## Misstanke om tidig invasiv cancer

I de fall misstänkt mikroinvasion föreligger, är konisering i diagnostiskt syfte indicerad. Konisering med laser under graviditet har utförts med goda resultat och få komplikationer (24). Tekniken under graviditet är i princip den samma som hos icke gravida. Lokalanestesi och adrenalin har använts i dessa fall. Flera av C-ARGs medlemmar har också goda erfarenheter av slyngbiopsi i diagnostiskt syfte.

Behandling vid misstänkt mikroinvasion skall ej göras efter graviditetsvecka 27 p.g.a. klart ökad risk för blödning och prematurförlossning. Vid sådan misstanke kan, i samråd med obstetriker, förlossning vecka 32-33 bli aktuellt. Om konisering skall utföras senare än vecka 22 bör denna ske helst då patienten är inlagd. Patienten bör få infusion med 1,0 g tranexamsyra profylaktiskt peroperativt samt tablettbehandling 1,0 g x 3 minst tre dagar postoperativt.

Det föreligger viss risk för prematurförlossning efter knivkonisering, men inte i samma utsträckning efter laserkonisering åtminstone i graviditetsvecka 25-27 (24).

Vid kliniskt invasiv cancer skall behandling planeras i samråd med gyn-onkolog, onkologisk kirurg, obstetriker och perinatolog. Principiellt gäller att före 20 fulla veckor behandlas patienten som om graviditet ej föreligger. Undantag härifrån kan diskuteras och individualiseras vid tidiga fall av stadium 1B där tumören avlägsnats med fria marginaler och kärlinväxt ej föreligger. Efter graviditetsvecka 20 kan oftast maturitet hos fostret inväntas och sectio och operativ behandling ske i samma seans (1, 14-16). *Evidensgrad 3 och professionell konsensus*

## HPV under graviditet

Finns ett flertal studier rörande förändring av HPV-status under graviditet. HPV förekomsten ökar under graviditet och minskar efter förlossningen (33, 34). En finsk studie visar att HPV-förekomsten ej ändras efter en andra graviditet i jämförelse med HPV-förekomsten mellan graviditeterna (35).

Betydelsen av en ökad förekomst av HPV under graviditet ej klarlagd. Svenska studier pågår om hur HPV-test och andra molekylärbiologiska test skulle kunna användas vid utredning av gravida med atypisk cervixcytologi.

## Sammanfattning

Cellprov skall tas i början av en graviditet om det gått mer än två och ett halvt år sedan ett normalt prov föreligger.

Under graviditet är målet med handläggning av cytologisk atypi främst att utesluta invasiv cervixcancer.

Graviditet predisponerar inte för uppkomst av CIN och påskyndar sannolikt ej heller naturalförloppet.

Gravida skall utredas med förtur, även om cytologprovet visar lindriga atypier, därför att kolposkopi är tekniskt svårare att utföra efter 18- 20 graviditetsveckor och provexcision kan framkalla riklig blödning längre fram i graviditeten.

Om invasiv cancer med största säkerhet kan uteslutas, avvaktas med behandling till helst tre till fyra månader post partum.

HPV-test har i dagsläget ingen plats i utredningen av atypiska cellprov hos gravida.

## Referenser

1. Creasman WT. Cancer and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Sep;943:281-6.
2. Woodrow N, Permezel M, Butterfield L, Rome R, Tan J, Quinn M. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998 May;38(2):161-5.
3. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol.* 1999 Mar;93(3):359-62.
4. Siddiqui G, Kurzel RB, Lampley EC, Kang HS, Blankstein J. Cervical dysplasia in pregnancy: progression versus regression post-partum. *Int J Fertil Womens Med.* 2001 Sep-Oct;46(5):278-80.
5. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jun;178(6):1116-20.
6. Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol.* 1997 Nov;67(2):162-5.
7. Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(9):1134-7.
8. Strinic T, Bukovic D, Karelovic D, Bojic L, Stipic I. The effect of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings. *Coll Antropol.* 2002 Dec;26(2):577-82.
9. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1982 Jun;59(6):735-46.
10. Champion MJ, Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993 Mar;20(1):153-63.
11. Murta EF, de Souza FH, de Souza MA, Adad SJ. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori.* 2002 May-Jun;88(3):246-50.
12. Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Apr;79(4):306-10.
13. Demeter A, Sziller I, Csapo Z, Szantho A, Papp Z. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(3):207-10.
14. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2000 Oct;55(10):633-43.
15. Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B, van Wyk L. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995 Mar;50(3):228-39.
16. Norstrom A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997 Jul;76(6):583-9.
17. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct;189(4):1128-35.
18. Apgar BS, Zoschnick LB. Triage of the abnormal Papanicolaou smear in pregnancy. *Prim Care.* 1998 Jun;25(2):483-503.
19. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Sep;62(1):31-6.
20. Stillson T, Knight AL, Elswick RK, Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract.* 1997 Aug;45(2):159-63.
21. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol.* 1993 Jun;81(6):915-8.
22. Hellberg D, Axelsson O, Gad A, Nilsson S. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. A long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(3):195-9.
23. Paraskevidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Aug 5;104(1):67-9.
24. Bekassy Z, Iosif CS. Laser 'miniconisation' and the outcome of subsequent pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 1996;258(2):75-9.
25. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol.* 1997 Jan;64(1):153-5.
26. Averette HE, Nasser N, Yankow SL, Little WA. Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Feb 15;106(4):543-9.
27. Hannigan EV, Whitehouse HH, 3rd, Atkinson WD, Becker SN. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1982 Oct;60(4):450-5.
28. NHS. National Statistics. The Information Center. Cervical Screening Programme 2005 - 2006 <http://www.ic.nhs.uk/webfiles/publications/cervicscrng2006/Cervical%20bulletin%202005-06.pdf>. Accessed Jan 20, 2010.
29. Cook-Glenn CL, Keyhani-Rofagha S. Adenocarcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: a retrospective 10-year investigative study. *Diagn Cytopathol.* 1998 Jun;18(6):393-7.



30. Lacour RA, Garner EI, Molpus KL, Ashfaq R, Schorge JO. Management of cervical adenocarcinoma in situ during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May;192(5):1449-51.
31. Lundvall L. Comparison between abnormal cytology, colposcopy and histopathology during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989;68(5):447-52.
32. Melsheimer P, Rummel HH. [CIN in pregnancy: incidence, diagnosis and therapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1994 Mar;54(3):151-4.
33. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1110-4.
34. Hernandez-Giron C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernandez-Avila M, Salmeron J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis*. 2005 Oct;32(10):613-8.
35. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Effect of second pregnancy on maternal carriage and outcome of high-risk human papillomavirus (HPV). Experience from the prospective finnish family HPV study. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(3):208-16.

# Screening och handläggning av kvinnor med immunosuppression

## Bakgrund

Kvinnor med nedsatt immunförsvar pga. infektion med humant immunbristvirus (HIV), kontinuerlig immunosuppressiv behandling, t.ex., transplantation, SLE eller andra orsaker löper ökad risk att utveckla dysplasi, multifokala lesioner och cancer. Hos kvinnor efter transplantation är prevalensen dysplasi ca 15% d.v.s. ca 5 ggr högre än hos normalpopulationen (1).

Hos kvinnor med HIV-infektion har det rapporterats upp till 40% prevalens av dysplasi. Sedan 1993 är cervixdysplasi ett AIDS-relaterat tillstånd och cervixcancer en AIDS-definierande diagnos enligt amerikanska smittskyddsenheten CDC. Kvinnor infekterade med HIV har oftare multipla infektioner med HPV och oftare ovanliga typer (2). Mekanismen bakom detta är oklar men både immunologiska faktorer t.ex. CD4 tal (3), slemhinneimmunitet (4) och virusinteraktion har föreslagits.

Redan tidigt under epidemin kunde man visa att risken för att bära HPV i cervix och utveckla dysplasi ökar med starkare immunosuppression och att effekten av utförd kirurgisk behandling är sämre i dessa fall (3,5). En nyligen publicerad studie fann oftare cervixcancer hos starkt immunosupprimerade jämfört med immunokompetenta HIV-positiva (6). Å andra sidan visar en finsk studie att utveckling av CIN inte är associerad till CD4 nivå (7).

Efter introduktionen av Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) i mitten av 1990 talet har risken för HIV-positiva att utveckla cervixcancer fortsatt vara förhöjd.

Detta trots framgångarna med antiviral terapi och ökande CD4 tal (8-11). Flera naturalförlöpsstudier av HIV-positiva finner en ökad cervixcancerisk utan samband med immunosuppression (12). Däremot är immunosuppression i en av dessa studier relaterat till utveckling av Kaposi sarkom och non-Hodgkins lymfom (13). I ljuset av ovanstående kan man överväga att erbjuda kvinnor som kommer för utredning av dysplasi HIV-test, om de tillhör en riskpopulation.

## Screening

Många faktorer komplicerar bilden i diskussionen om intervall och metod i screeningen för cervixcancer i dessa grupper. Fortfarande diskuteras optimala riktlinjer.

Klart är att åtminstone HIV-infekterade kvinnor även utan tidigare dysplasi bör screenas oftare och sedan många år brukar cytologprovtagning med intervall 1 år rekommenderas för dessa grupper. Kolposkopi vid första besöket behöver inte göras i screeningsyfte (14).

## HPV

HIV-positiva kvinnor med dysplasi eller cervixcancer är ofta bärare av andra och i fall många olika typer av HPV i cervix jämfört med HIV-negativa kvinnor. De studier som värderat HPV-testningens roll i screeningprogrammen kan inte med automatik överföras till dessa patientgrupper (8,9).

HPV-vaccinen som under de senaste åren kommit som ett mycket kraftfullt redskap i cervixcancerpreventionen är inte utprovade på

immunosupprimerade patienter. Inget av vaccinen som idag är registrerade har terapeutisk effekt. I framtiden kommer rimligen kvinnor som blivit vaccinerade mot HPV före HIV-smitta ha nytta av vaccinationen men inte heller den preventiva effekten är idag undersökt hos patienter med immunosuppression.

### **Utredning**

Utredning av dysplasi sker på vanligt sätt med kolposkopi, px och endocervixprov. Särskild uppmärksamhet bör riktas även mot vagina, vulva och området kring anus. HPV-testers roll är här inte tillräckligt undersökt för att rekommenderas – se ovan. Hänsyn bör tas till patientens immunstatus och kontakt med behandlande infektionsläkare rekommenderas.

### **Behandling**

Kirurgisk behandling av dysplasi i en HIV-infekterad population har inte samma dramatiska behandlande effekt som i normalpopulationen. Återfallrisken/persistensen av dysplasi har rapporterats högre, upp till 87% i svårt immunosupprimerade patienter (Fruchter). Redan 1994 beskrev White och medarbetare att konerna från HIV-positiva kvinnor mer sällan hade fria resektionsränder och att handläggning och behandling av denna patientgrupp kräver särskilda riktlinjer. Av erfarenhet gäller detta även andra kategorier av immunosupprimerade patienter när de väl utvecklat cytologiska atypier.

### **REKOMMENDATION**

---

Kvinnor med immunosuppression skall screenas, utredas, behandlas och följas upp av gynekolog/kolposkopist med specialkunskap om dessa tillstånd.

Screening med cytologi bör ske årligen.

Uppföljning av dysplasi sker med cytologi 6 och 12 månader efter behandling och därefter sker årliga screeningkontroller.

*Evidensgrad 2*

Kvinnorna skall inte utremitteras till kontrollfil efter behandling.

---

## Referenser

1. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M et al. European Guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. *Cytopathology* 2009;20:5-16
2. Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, et al: Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:21-27
3. Delmas MC, Larsen C, van Bentheim B et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in women. *AIDS*. 2000 ;14:1775-1784
4. Rosini S, Caltagirone S, Tallini G, Lattanzio G, Demopoulos R, Piantelli M, Musiani P Depletion of stromal and intraepithelial antigen presenting cells in cervical neoplasia in human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol*. 1996; 27:834-38
5. Massad LS, Evans CT, Minkoff et al; Natural history of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in women with Human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1077-1085
6. Leitao MM Jr, White P, Cracciolo B. Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2008;112: 2683-2689
7. Lehtovirta P, Paavonen J, Heikinheimo O. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV infected women, *Int J STD AIDS* 2008;19:37-418.
8. Heard I. Prevention of cervical cancer in women with HIV *Curr opin HIV AIDS*. 2009; 4(1):68-73
9. Palefsky J. Human papillomavirus Infection and Anogenital neoplasia in Human Immunodeficiency Virus-positive Men and Women. *J Natl Ca Inst Monogr*. 1998 No 23:15-20
10. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jan;4(1):52-6
11. Wright TC Jr, Ellerbrock TV Chiasson MA et al Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus prevalence, risk factors and validity of Papanicolaou smears, New York Cervical Disease Study. *Obstet Gynecol*. 1994;84:591-597
12. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008;123:187-194
13. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA, AIDS related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J. Natl Cancer Inst*. 2007;99:962-972
14. Kitchener H, Nelson L, Adams J et al Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV positive women an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J Cancer*. 2007;121:2484-91



# Behandling av CIN

Planering inför behandling av cellförändringar ställer stora krav på patientinformation. Ångest och depressiva symptom är vanligt hos kvinnor som får besked om cellförändringar. Mer än hälften är oroliga för att ha cancer och hos en tredjedel finns oron fortfarande kvar efter två år. (1)

## Aktiv exspektans vid CIN1 och i vissa fall av CIN2

Aktiv exspektans med ny cytologi och kolposkopi efter 12 månader och 24 månader är en alternativ handläggning vid histologiverifierad CIN1 under förutsättning att fullständig kolposkopi och god compliance kan förväntas. Detta bör vara ett förstahandsalternativ hos kvinnor under 40 år.

Kvinnor under 25 år läker i högre grad ut medelsvår dysplasi, varför man i denna grupp kan avstå från behandling och istället följa dem med kolposkopi och cytologi (2,3), med 6-12 mån intervall upp till 2 år. Om kolposkopi-bilden efter 1 år fortfarande motsvarar höggradig lesion och/eller cytologin visar CIN2-3 bör ny biopsi utföras. Detta förfaringssätt förutsätter van kolposkopist och att patienten har god hörsamhet till uppföljande kontroller (4).

## Absolut indikation för behandling:

- CIN3 eller AIS i histopatologi
- Histopatologisk CIN2 över 25 års ålder, eller AIS.
- HPV-positiva CIN1/Lätt skivepitelatyperi och ofullständig kolposkopi hos kvinnor som avslutat sitt barnafödande.

## Relativ indikation för behandling/diagnostisk kon:

- Histopatologisk CIN1 som persisterar mer än 2 år.
- Histopatologisk CIN1 hos kvinnor över 40 år.
- Avvikande cytologi och ofullständig kolposkopi med normalt px – diagnostisk kon bör övervägas.

## Behandlingsmetoder

Behandling av kolposkopiskt och histologiskt verifierad CIN innebär avlägsnande av hela lesionen inklusive TZ genom i första hand excision, i undantagsfall destruktion. Excisionsmetoder är att föredra då man får en histopatologisk verifikation av radikalitet och lesionen natur. Vid excisionsbehandling ska efterföljande PAD visa dysplasi i minst 85% av utförda behandlingar samt hela lesionen avlägsnas i ett stycke i minst 80% av fallen.

## See and treat

Innebär kolposkopi och primär excision utfört i samma seans utan föregående biopsi.

Villkoret är att förändringen med rimlig säkerhet lokaliserats och klassificerats med ledning av indexcytologi och kolposkopifynd. See and treat ska inte utföras vid CIN1, se kapitlet om Handläggning av CIN1.

## Excisionsmetoder

### Allmänt

Konisation av CIN3 gjordes länge med kniv som senare ersattes av CO2-laser. Numera används i de flesta fall slyng- eller nåldiatermi.

En relativt låg konisering (minikon, 6-10 mm) kan utföras på yngre kvinnor om TZ med dess förändringar är belägen på ektocervix (Transformationszon typ 1). En högre kon (>10 mm) bör skäras ut om TZ engagerar en del av cervixkanalen, som ska skrapas alternativt borstas för cytologi, efter avlägsnande av konen.

I görligaste mån skall konens storlek anpassas efter fertilitetsönskemål. Man bör eftersträva att få konen med hela lesionen i ett block vilket underlättar den histopatologiska bedömningen. Konens storlek och form är beroende både av TZs utbredning på ektocervix och cervixkanalen. Storleken av konens bas ska bestämmas genom kolposkopisk bedömning och jodfärgning. Det är viktigt att det atypiska epitelet inte blir brännskadat, vilket kan försvåra den histopatologiska bedömningen. Ektocervikala lesioner ska avlägsnas till minst 6 mm djup. Cellprov bör tas med borste eller cervix skrapas efter ingreppet.

Hos postmenopausala kvinnor kan det finnas skäl att även utföra endometriebiopsi i samband med koniseringen, dels därför att metaplastiskt skivepitel kan förekomma ända upp mot istmusregionen och dels därför att cervikalkanalen lätt löder ihop postoperativt. Vid körtelcellsatypi (AGUS), vid stark cylindercells atypi (AIS) eller vid misstanke på adenocarcinom, bör corpusabrasio alternativt annan form av endometriebiopsi utföras.

Det är viktigt att undvika utveckling av cervixstenos. Till postmenopausala och andra kvinnor som behandlas under situation med östrogenbrist, till exempel laktation, har man på vissa håll rutinmässigt tillfört östrogen lokalt före och efter behandling, men evidens saknas.

## Konisering med diatermi

I Europa används begreppet LLETZ (Large loop excision of the transformation zone). I Nordamerika används uttrycket LEEP (Loop electrosurgical excision procedure). Andra tekniker är NETZ (needle excision of the transformation zone) samt SWETZ (straight wire excision of the transformation zone). Konisering utförs genom att cervixepitelet avlägs-

nas i en eller flera fraktioner. Metoden har nu i stort ersatt konisering med laser eller kniv. Den histologiska bedömningen i excisionsränderna blir något mindre exakt än knivkon på grund av värmeskador. Den kliniska betydelsen av detta är dock liten och kompenseras av den större skonsamheten (5-8). Excisionen kan i de flesta fall ske i lokalanestesi och bör göras under kolposkopisk kontroll alternativt ska ingreppet inledas med kolposkopi.

## Teknik

Ingreppet kan med fördel ske som ett öppenvårdsbesök i lokalbedövning med eller utan kärlkontraherande medel men kräver ett rökutsug kopplat till ett spekulum med ”skorsten”. Genom kärlkontraktion kan lägre diatermi-effekt användas. Med fördel används vasopressin i stället för adrenalin som ger obehag med hjärtklappning postoperativt. (Pitressin, licenspreparat, 20 IE/ml (0,5 ml =10 IE blandas med 60 ml NaCl. Infiltrera 5-20 ml i cervix, max 40 ml)).

Tunna metalltråds slyngor i olika dimensioner används för att med monopolär, högfrekvent diatermi skära ut önskad volym av cervix. Slyngorna kopplas till en diatermiapparat med både skärande och koagulerande funktioner med separat inställbara effekter för båda dessa. Efter fullbordad excision undvik att koagulera hela sårhålan utan diatermera endast punktformigt med kula (spray) på blödande kärl. Metoden anses enkel att lära, är snabb och tolereras väl av patienterna. Behandlingsresultatet är väl jämförbart med andra koniseringsmetoder; åtminstone 90 procentig tvåårs utläkning (6, 7, 9). Alternativt kan laser eller nåldiatermi användas om behov finns att ta med en utökad portion av cervikalkanalen.

Koniseringen kan vid behov utföras i två delar, med en bredare yttlig portion omfattande ektocervix och en smalare djupare portion omfattande delar av endocervix. Preparaten bör läggas i skilda burkar för att underlätta för patologen bedömning av ingreppets radikalitet. Man bör av samma orsak också eftersträva att få konen i ett block, i synnerhet vid AIS.

## Nåldiatermi

Höga, smala koner samt breda koner som i vissa fall erfordras är svåra att erhålla med diatermislynga. I sådana fall rekommenderas konisering med diaterminål. Nackdelen är att relativt stora värmeartefakter uppstår. Kon-toppen kan klippas eller skäras bort för att undvika värmeskador och underlätta bedömning-  
en av radikalitet mot endocervix.

## Kolposkopiskt styrd laserexcision

Ingreppet kan med fördel ske som ett öppenvård besök i lokalbedövning men kräver ett rökutsug kopplat till ett spekulum med ”skorsten”. Lokalbedövning med kärkontraherande behövs i regel.

Behandling med CO2 laser utförs med hjälp av en till kolposkop kopplad mikromanipulator för att styra laserstrålen. Med maximalt effektuttag och smalaste ljusknippet uppnås bästa skärande effekt. Med Gillishake, alternativt klotång eller ringtång dras preparatet mot operatören så att incisionen, som primärt sker vinkelrätt mot portioytan, så småningom löper snett för att närma sig cervikalkanalen (10).

Övre begränsningen kan skäras ut med kniv eller klippas bort för att undvika brännskada i den endocervikala resektionsranden. Därigenom underlättas den histopatologiska bedömningen av radikaliteten.

## Frihandsexcision med laser

Laserkonisering med frihandsteknik utförs på ett par ställen i Sverige (11). Om inte kolposkop utnyttjas, kan laserljuset styras via en penna som operatören håller i. Ingreppet är då tekniskt likvärdigt med knivkonisation. Blödningsrisken är dock mindre och omstickningar av a uterina grenar behövs inte. Ingreppet kan utföras i lokalbedövning med kärkontraktion.

## Frihandsexcision med ultraljudskniv

Ultraljudsskärning blir allt en allt vanligare kirurgisk teknik. Även konisering kan göras med ultraljudsteknik. Man använder då ultraljudskniv och skär på fri hand ut sin kon till önskad höjd. Den skärande funktionen åstadkoms med hjälp av så kallad cavitring, samt en viss värmeutveckling som ger koagulering av cellerna. Biologiskt material finns i luften från koniseringen och man bör använda spekulum med utsug.

Den hemostatiska effekten av ultraljudstekniken är inte tillräcklig, varför lokalanestesi med adrenalintillsats rekommenderas. Eventuellt kan diatermi för blodstillning behövas.

Konens höjd kan lätt varieras. Detta gör denna teknik jämförbar i användning med lasertekniken.

## Excision med kniv

Knivkonisering är ett alternativ vid mycket utbredda och starkt atypiska förändringar. Knivkon bör företrädesvis användas vid mikroinvasiv cancer för att få en skarp resektionsrand för bedömning av radikalitet men kan också ha en plats vid behandling/diagnostik av AIS .

## Destruktionsmetoder

Elektrokoagulation, kryobehandling och laser-vaporisering är andrahandsmetoder men kan i undantagsfall ha sin plats som dysplasibehandling. Långtidsuppföljning har dock visat att tidigare kryobehandling ger större risk för cervixcancer än behandling med resektionsmetoder (12). Den största nackdelen med dessa metoder är att man histopatologiskt inte kan bedöma ingreppets dysplasi- och radikalitet. Vid stor, utbredd dysplasi som når ända ut mot omslagsvecket kan man utföra en central excisionskon och därefter laservaporisera/diatermera perifert eftersom dysplasi där är ytligare. Man kan också överväga att avstå från behandling och eventuellt ta px perifert eftersom dessa lesioner ytterst sällan innehåller höggradig dysplasi.



Destruktionsmetoder är tillämpbara endast om:

- histologisk diagnos finns före behandling
- hela TZ är kolposkopiskt synlig
- inga tecken på körtelatyperi finns
- ingen misstanke om invasivitet kolposkopiskt, cytologiskt eller i PAD
- kryobehandling bör inte utföras på kvinnor med stora läsioner överstigande 75% av ekto-cervix, utbredning till vaginalfornix eller mer än 2 mm utanför kryoproben.

## Hysterektomi

Hysterektomi i samband med precancerösa cervixförändringar utförs huvudsakligen på grund av tilläggsdiagnos såsom myom och/eller menorrhagi. Även vid recidiv efter tidigare konisering och lite kvarvarande cervixvävnad, kan hysterektomi komma ifråga.

Innan hysterektomi görs, är det viktigt att genom lämplig åtgärd utesluta förekomst av invasiv cancer framför allt endocervikalt. Hysterektomin kan med fördel utföras vaginalt om anatomin så tillåter.

## Kurativ effekt av excisionsmetoder

Oavsett excisionsmetod sker full utläkning i omkring 95 procent om epitelet i resektionsränderna är normalt (= komplett excision, i Sverige ofta benämnt ”radikal kon”). Även i de fall patologen bedömt som inte säkert radikal är utläkningen >60 procent.

Recidivriskerna att få CIN 2/3 varierar med ursprungsgraden men rapporteras 5,6%-14% (12). 4,8% rekoniseras inom ett år och 6,5% inom 2 år (13).

Recidivfrekvensen minskar inte med observationstiden och det är därför viktigt att framhålla att alla kvinnor som behandlats för CIN3 skall betraktas som en riskgrupp (14).

## Recidivbehandling

Vid kvarvarande dysplasi i det endocervixprov som tas i samband med konisationen eller i senare uppföljningsprov ska rekonisation övervägas. Enbart det faktum att preparatets resektionsränder inte är fria är inte indikation för förnyad behandling.

## Mikroinvasion

Diagnostisk excision ska alltid utföras vid misstanke på mikroinvasion. Vid mikroinvasiva fynd i biopsier eller konisationspreparat skall diskussion om fortsatt behandling ske med tumörkirurg och patolog.

### FAKTARUTA

#### Absolut indikation för behandling

- Histopatologisk CIN2 och CIN3 över 25 årsålder eller AIS.
- HPV-positiva CIN1/Lätt skivepitelatyperi och ofullständig kolposkopi hos kvinnor som avslutat sitt barnafödande.

Excisionsmetoder är att föredra då man får en histopatologisk verifikation av radikalitet och lesionen natur.

Aktiv expectans kan väljas för unga kvinnor med CIN2 under speciella omständigheter.

## Referenser

1. Hellsten C, Sjostrom K, Lindqvist PG. A 2-year follow-up study of anxiety and depression in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. *BJOG*. 2008 Jan;115(2):212-8.
2. Skjeldestad FE, Hagen B, Hagmar B, Iversen OE, Juvkam KH, Steen R, et al. [Are analyses of cytological cervix smears from young women more harmful than beneficial?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007 Jun 28;127(13):1782-5.
3. Massad SL, Markwell S, Cejtin HE, Collins Y. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia among young women with abnormal screening cytology. *J Low Genit Tract Dis*. 2005 Oct;9(4):225-9.
4. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):346-55.
5. McIndoe GA, Robson MS, Tidy JA, Mason WP, Anderson MC. Laser excision rather than vaporization: the treatment of choice for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1989 Aug;74(2):165-8.
6. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 1989 Sep;96(9):1054-60.
7. Howe DT, Vincenti AC. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *BJOG*. 1991 Jun;98(6):588-91.
8. Murdoch JB, Grimshaw RN, Morgan PR, Monaghan JM. The impact of loop diathermy on management of early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1992 May;2(3):129-33.
9. Wright TC, Jr., Richart RM, Ferenczy A, Koulos J. Comparison of specimens removed by CO2 laser conization and the loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol*. 1992 Jan;79(1):147-53.
10. Dorsey JH, Diggs ES. Microsurgical conization of the cervix by carbon dioxide laser. *Obstet Gynecol*. 1979 Nov;54(5):565-70.
11. Bekassy Z. Laser miniconization procedure. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Dec;55(3):237-46.
12. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):721-8.
13. Onkologiskt centrum. Sammanställning av några kvalitetsdata 2008 gällande cervixcancerprevention i Västra Sverige. Göteborg; 2009
14. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ*. 2007 Nov 24;335(7629):1077.



# Uppföljning efter dysplasibehandling

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

## Bakgrund

Sedan länge är det känt att den grupp kvinnor som behandlats för CIN3 är en högriskgrupp för utveckling av cervixcancer senare i livet (1,2).

De flesta ofullständiga behandlingar visar sig inom de 2 första åren postoperativt (2). I uppföljningsstudier som finns tillgängliga visar en uppföljning 30 år efter knivkonisering utan recidiv (3), 10 år efter laserkon 1.9% recidiv (4), 11 år efter LEEP med fria resektionsränder 4,7% (5) och laservaporisering 9% recidiv.

Det anges i flera metaanalyser med kortare uppföljningstid att ingen behandlingsmetod i studier har visat sig överlägsen en annan (5,6). Operatörens förtrogenhet med metoden anges som det viktigaste kriteriet för en bra behandling. En större lesion, behandling av en reciderande lesion, ålder >30 år vid behandling och infektion med HPV 16 eller 18 ökar risken för recidiv (7). Andra riskfaktorer som brukar anges är tveksam radikalitet, multipla lesioner, nedväxt i kryptor och rökning.

En nyligen publicerad stor långtidsuppföljning (18 år) från British Columbia konkluderar att risken för CIN2/3 efter behandling är beroende av ursprunglig dysplasigrad, ålder och typ av behandling. Efter behandling för CIN2/3 sjönk risken för att diagnostiseras med CIN2/3 snabbt under de 2 första åren efter

behandling. Efter 6 år kvarstod dock en skillnad mellan de som behandlats för CIN1 och CIN2/3, risken var 5% respektive 14% i de två grupperna. Risken att få invasiv cervixcancer kvarstod hög för alla kvinnor behandlade för CIN även för dem under aktiv uppföljning. Resultatet indikerar en underliggande förhöjd risk i denna patientgrupp och understryker vikten av noggrann uppföljning. Oberoende riskfaktorer för att utveckla invasiv cervixcancer var: CIN2/3 som orsak till behandling, kryobehandling och ålder >40år (8). I en populationsbaserad svensk registerstudie anges risken för en kvinna behandlad för ca in situ på cervix att senare utveckla invasiv cervixcancer som ökad 2,5 gång under så lång tid som 25 år efter behandling. Att notera är även att kvinnor behandlade efter 50 års ålder och efter 1990 här ännu högre risk för framtida cancerutveckling (9). Förklaringar till detta kanske kan finnas i att flera landsting återför behandlade kvinnor till screeningprogrammet (avsett för tidigare friska kvinnor). Kontrollerna avslutas då redan vid 60 års ålder, utan särskild så kallad dysplasilfil/kontrollfil där behandlade kvinnor kan följas med tätare intervall och förbi 60 årsåldern. Resultaten är också tankeväckande för valet av behandlingsmetod. Under 1990-talet övergick de flesta gynekologer till att behandla med än mer konservativa metoder i form av till exempel slyngkonisering.

Välgrundade internationella och svenska data finns alltså för att kvinnor behandlade för CIN2/3 bör följas under lång tid på annat vis än kvinnor behandlade för CIN1 och tidigare friska kvinnor i screeningprogrammet. Detta kan lämpligen göras inom ramen för den befintliga screeningorganisationen i en så kallad kontrollfil/dysplasilfil. Hon blir då kallad

regelbundet under 20 - 25 år även när 60-årsgränsen passeras. Proverna kommer i vanlig ordning tas av barnmorska på barnmorskemottagning/MVC. Dysplasifil/kontrollfilen, som redan är i drift i många län, är resurssnål och avlastar läkarmottagningar, fungerar som långsiktig påminnelse och möjliggör justering av intervall, duration av kontrollerna och ändrad provtagningsmetod för uppföljningsfall när kunskapsläget förändras.

## REKOMMENDATION

Kvinnor behandlade för CIN2/3 bör följas regelbundet i minst 20-25 år efter behandling.

Långtidsuppföljningen sker lämpligen i det befintliga screeningprogrammet genom inrättandet av en s.k. dysplasifil/kontrollfil för kvinnor behandlade för CIN2/3. *Evidensgrad 1*

## Användning av HPV-testning

Det har inte funnits några randomiserade studier som utvärderat behandlingsmetoder och olika uppföljnings strategier med cytologi vilket naturligtvis resulterat i olika riktlinjer i olika länder, i huvudsak baserat på lokala förhållanden. HPV-testning med högt negativt prediktivt värde efter behandling har det senaste decenniet undersökts och seglat upp som markör för adekvat behandlad sjukdom. I mitten av 1990 talet publicerades ett flertal studier innefattande 20-100 patienter som behandlats för CIN med olika typer av kirurgisk teknik. I studierna rapporterades att patienterna efter behandling inte längre hade detekterbart HPV (10-14). Prospektiva studier har bekräftat detta fynd (15,16) liksom att återfall i sjukdom endast inträffade hos kvinnor med en positiv HPV-test efter behandling (17).

En svensk longitudinell studie av arkiverade cellprovsglas rapporterades att återfall i sjukdom endast inträffade bland de kvinnor som hade HPV-DNA i flera cellprov, indicerande att återfall i sjukdom beror på kvarvarande s.k. persisterande HPV-infektion (18). En senare

studie med fler patienter och längre uppföljning gjordes med samma teknik men visade inte någon stark skyddseffekt av normal HPV-test för tidsperioden 2 år efter testning (19)

En studie som jämförde uppföljande cytologi 5år efter LLETZ i två grupper kvinnor, med och utan recidiv av CIN, fann att kvinnor med pos HPV-DNA-test efter behandling hade större risk för recidiv (20). I en studie gjord på hysterektomi-preparat från 75 kvinnor som genomgick hysterektomi pga. återkommande CIN fann man inget recidiv i de preparat som var HPV-DNA-negativa. HPV-DNA-test hade ett negativt prediktivt värde på 100% (21). Förutom ett högt neg prediktivt värde på 99% fann man i en Holländsk studie att ett positivt högrisk HPV-DNA-prov 6 månader efter behandling var en bättre markör för CIN än cytologi (sensitivitet 90% respektive 62% med liknande specificitet). Delvis olika grupper identifierades med HPV-test respektive cytologi (22,23).

För att utvärdera när efter behandling HPV-infektionen läkte ut/inte längre kunde detekteras gjordes en prospektiv svensk studie. Denna följde 109 kvinnor behandlade för CIN med upprepad HPV-DNA-prov från cervix före och efter behandling. 85% av kvinnorna var HPV DNA positiva före behandling, men 1 år senare var endast 7 kvinnor (9%) positiva för samma HPV-typ. De flesta kvinnorna hade läkt ut sin infektion redan 3 månader postoperativt, ytterligare ett fåtal läkte efter 6 och 9 månader. Efter 9 månader noterades inga ytterligare utläkningar av HPV-infektion bland de koniserade kvinnorna (24).

## Sammanfattning

Infektion med HPV läker ut relativt snabbt efter behandling och tillägg av HPV-DNA-test i uppföljningen av koniserade kvinnor är en möjlighet att redan inom första året värdera effektiv behandling.

Uppföljning sker genom cytologisk provtagning och HPV-DNA-test läggs till vid besöket senast 12 månader postoperativt.

De kvinnor som uppvisar negativ cytologi och en negativ HPV-DNA-test vid andra besöket 12 månader efter konisering kommer sannolikt att utgöra >95% av de koniserade kvinnorna.

Dessa kan följas via screeningprogrammet i en särskild dysplasifil/kontrollfil

Kvinnor med normal cytologi men positiv HPV-test är en högriskgrupp för att utveckla recidiv och/eller cervixcancer och bör följas noggrant med kolposkopi och vidare utredning.

## REKOMMENDATION

Uppföljning efter behandling sker genom cytologisk provtagning där HPV DNA-test kan läggas till vid besöket senast 12 månader postoperativt. *Evidensgrad 2*

### Uppföljning av behandlad CIN1.

Korttidsuppföljning som vid CIN2/3 men kan återremitteras till screeningprogrammet och behöver inte läggas i kontrollfil.

### Uppföljning efter behandlad CIN2-3.

Se ovan samt särskilt uppföljningsschema.

### Uppföljning av Adenocarcinoma in situ.

Uppföljning som vid CIN2/3 men värdet av cytologprov är mindre känt och individualisering behöver ofta göras. HPV-testning kan vara av särskilt värde och dessa kvinnor bör följas av dysplasispecialist.

## Hysterektomi med dysplasi

### i anamnesen

Hysterektomerad kvinna som har eller har haft CIN2 eller CIN3, bör följas upp under 10 år räknat efter dysplasibehandlingen. Cellprov från vaginaltoppen bör tas med 2-3 års intervall, och kvinnan kan kallas via dysplasifil/kontrollfil. Kvinnor med CIN1 i anamnesen får anses färdigbehandlade vid en hysterektomi om ingen dysplasi finns i operationspreparatet.

Har kvinnan CIN1 vid hysterektomin bör hon följas med två cytologprover med ett års intervall.

## Övrigt angående uppföljning

Noggrann information till patienten angående behandling och uppföljning bör ges vid utredningstillfället och i samband med första postoperativa kontrollen, som bör vara en läkarkontroll. Kolposkopi kan vara av värde vid denna kontroll som bör göras efter 4-6 månader. Oklara resektionsränder utgör inte ensamt indikation för re-konisering. Om ny behandling övervägs skall denna alltid föregås av ny kolposkopi och histopatologisk diagnos. Re-konisering är förstahandsalternativ hos kvinnor >50 år som har tecken till kvarvarande dysplasi i peroperativt cervixprov eller uppföljningsprovet. Positivt cervixprov från operationstillfället som inte leder till re-konisering kräver extra genomtänkt och noggrann uppföljning.

Efter första besöket hos läkare bör ytterligare två cytologprover tas inom 2 år efter behandling. Denna rutinmässiga provtagning kan ske hos barnmorska på gynekologmottagning. Dessa två cytologprover kan enligt ovan ersättas av ett HPV-test tillsammans med cytologprov 12 månader efter behandling. Om HPV-provet är negativt efter 12 mån eller båda cytologier är negativa och om inte speciella skäl talar mot detta, t.ex. komplicerad anamnes eller svårigheter vid provtagning, ska patienten därefter remitteras till kontrollfil/dysplasifil.

Om HPV-test är positivt görs en förnyad utredning med kolposkopi, cytologi och ev. px. Om man inte hittar morfologiska eller kolposkopiska förändringar finns i dagsläget inga evidensbaserade riktlinjer för fortsatt uppföljning. Sådan får göras efter individuell klinisk bedömning.

## FAKTARUTA

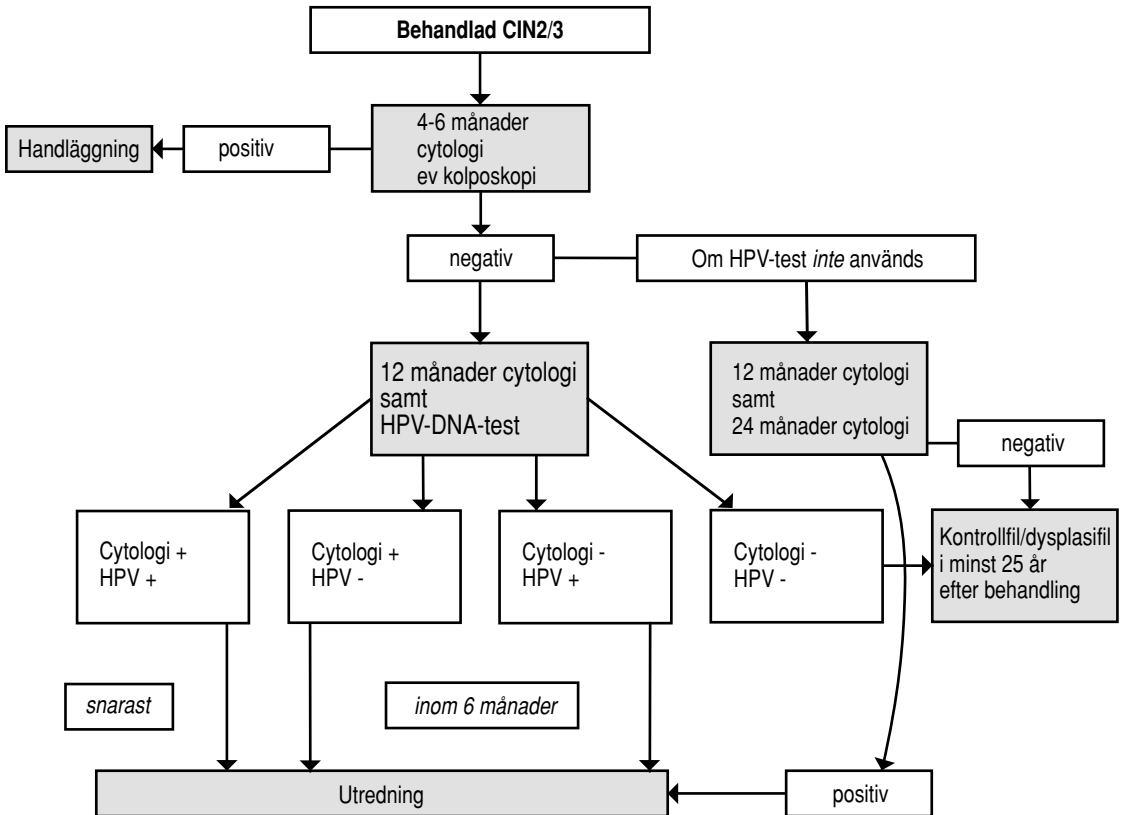
- Kvinnor behandlade för dysplasi har en förhöjd risk för insjuknande i cervixcancer under lång tid
- Behandlade kvinnor skall följas noggrant de första 2 åren efter behandling för att upptäcka ev. restsjukdom
- HPV-test kan användas efter konisering för att utvärdera effekten av behandlingen vid en av de första post-operativa kontrollerna
- Kvinnor behandlade för CIN2/3 skall följas regelbundet i s.k. kontrollfil/dysplasilin inom screeningprogrammet minst 25 år efter behandling. Denna uppföljning innebär att hon skall kallas efter 60 års ålder.
- Implementering av HPV-testning i uppföljningen av behandlade kvinnor ska monitoreras och utvärderas.

## Referenser

- Pettersson F, Björkholm E, Näslund I. Evaluation of screening for cervical cancer in Sweden: trends in incidence and mortality 1958-1980. *Int J Epidemiol* 1985;14(4):521-27
- Soutter WP, de Barros Lopez A, Fletcher A et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349(9057):978-980.
- Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001; 97:428-30
- Skjeldestad FE, Hagen B, Lie AK, Isaksen C. Residual and recurrent disease after laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:428-33
- Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Paschopoulos M, Pappa L, Agnatis NJ et al. Large loop excision of the transformation-zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12 year experience. *Anticancer Res* 2001;21:3097-99.
- Kyorgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006;32(7):516-23
- Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomised clinical trial of cryotherapy, laser vaporization and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92:737-44
- Melnikow J, McGahan C, Sawaya GH, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):721-8
- Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335(7629): 1053-4.
- Elfgren K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(3):937-42
- Strand A, Wilander E, Zehbe I, Rylander E. High risk HPV persists after treatment of genital papillomavirus infection but not after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:140-4
- Bollen LJM, Tjong-A-Hung S, van der Velden J, Mol BWJ, Lammes FB, ten Kate FWJ et al. Human papillomavirus DNA after treatment of cervical dysplasia. Low prevalence in normal cytologic smears. *Cancer* 1996;77:2538-43.
- Bollen LJM, Tjong-A-Hung S, van der Velden J, Mol BWJ, Boer K, ten Kate FWJ et al. Clearance of Human papillomavirus infection by treatment for cervical dysplasia. *Sex Transm Dis* 1997;24:456-60
- Bekassy Z. Long-term follow-up of cervical intraepithelial neoplasia treated with minimal conization by carbon dioxide laser. *Laser Surg Med* 1997;20: 461-66.
- Kjellberg L, Wadell G, Bergman F, Isaksson M, Ångström T, Dillner J. Regular disappearance of the human papillomavirus genome after conization of cervical dysplasia by carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1238-42
- Kjellberg L, Tavelin B. 'See and treat' regime by LEEP conisation is a safe and time saving procedure among women with cytological high-grade squamous intraepithelial lesion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1140-4
- Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000;79:294-99.
- Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1997;66:108-13

19. Strander B, Ryd W, Wallin KL, Wårleby B, Zheng B, Milsom I et al. Does HPV status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? Eur J Cancer 2007;43(12):1849-55
20. Paraskevidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2001;98:833-36
21. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, Hsueh S, Huang KG, Huang HJ, Chao A. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. Am J Obstet Gynecol 2001;184:940-5
22. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, Verheijen RH et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer 2001;84:796-801.
23. Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. Gynecol Oncol 2003;90:258-65
24. Elfgrén K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2002;100(5Pt1):965-71

### Flödesschema 3







# Komplikationer till behandling

## Korttidskomplikationer

Smärta postoperativt förekommer sällan, i synnerhet som behandling i praktiken alltid sker med lokala injektioner med adrenalinnehållande lokalanestetika. Buksmärta postoperativt har rapporterats i c:a 3% (1).

**Postoperativ blödning** kan uppstå vid excision och föranleder akutbesök i 3-6% (2-4). Risken kan minskas med noggrann selektiv blodstillning vid ingreppet där kolposkopet ger god vägledning och precision. Flera operatörer använder för blodstillning även postoperativt licenspreparatet Pitressin 20 IE/ml (0,5 ml (=10 IE) blandas med 60 ml NaCl. Infiltrera 5-20 ml i cervix (max 40 ml)). Likaledes motverkas postoperativ blödning sannolikt av applikation av järnklorid eller järnsulfat (Monsell-lösning eller pasta), alternativt surgicel.

**Ytliga självläkande anaeroba infektioner** är vanliga men sällan orsak till att patienten behöver söka eller indikation för behandling.

Svårare korttidskomplikationer är ovanliga. Enstaka fall finns beskrivna där laparatomi och/eller hysterektomi har krävts p.g.a. blödning, blåsskada eller befarad tarmskada

**Psykologiska aspekter** Screeningfyndet och hänvisningen till kolposkopi är ångestskapande, Mer än hälften av alla kvinnor är oroliga över att ha cancer. Behandlingen i sig har däremot ingen påverkan på ångest, psykos sexuella besvär eller livskvalitet (5).

## Senkomplikationer

### Cervixstenos hos koniserade patienter

Cervixstenos efter konisering kan försvåra och i vissa fall omöjliggöra postoperativ uppföljning med cytologprovstagning och kolposkopi. Denna komplikation förekommer i en frekvens på 10,2% efter laserkonisering och 4,3% efter slyngkonisering i en studie där man följt upp patienterna upp till 28 månader efter behandling (6). I en annan studie har 16,8% cervixstenos noterats efter laserkonisering (7).

Höjden på den exciderade vävnaden och förekomst av dysplasi i hela endocervix längd liksom SCJ endocervikalt är oberoende riskfaktorer för cervixstenos (6, 7). Den lägre förekomsten av cervixstenos vid slyngkonisering beror att höjden på den exciderade vävnaden är mindre (6). *Evidensgrad 2*

En annan studie har visat att oavsett behandlingsmetod (LEEP, laserkonisering, knivkonisering) är volymen hos den exciderade vävnaden av betydelse för utveckling av cervixstenos. I en jämförelse mellan LEEP, laserkonisering och knivkonisering förekom cervixstenos främst efter knivkonisering (8).

Tidigare behandling med konisering förefaller ej öka risken för cervixstenos (6, 7).

#### *Evidensgrad 2*

En oförsiktig användning av diatermi och laservaporisation med målsättning att åstadkomma en god hemostas efter slyngkonisering respektive laserkonisering förefaller också bidra till en ökad risk för postoperativ stenosis då kvarvarande cervixvävnad destrueras

Hos postmenopausala förekommer cervixstenos efter konisering oftare än hos icke postmenopausala kvinnor (9, 10). *Evidensgrad 2*

Cervixstenos, som omöjliggör adekvat uppföljning efter konisering hos icke postmenopausala förekommer vid amenorré exempelvis till följd av antikonception eller efter behandling post partum.

Att använda HRT innan och upp till ett år efter konisering är associerat med låg risk för utveckling av cervixstenos postoperativt (10). Studier saknas där effekten av lokalt östrogen som postoperativ profylax mot cervixstenos undersökts.

För att förebygga cervixstenos hos postmenopausala kvinnor kan man överväga att sätta in HRT postoperativt förutsatt att inga kontraindikationer föreligger.

Kvinnor som är amenorroiska p.g.a. antikonception som medelpotenta gestagener (t.ex. Depo Provera), p-stav eller minipiller kan tillrådas byte av antikonception.

#### *Evidensgrad 4*

Om cervixstenos föreligger vid första postoperativa kontrollen hos patient med radikalt exciderad dysplasi, bör stenosen ett år efter konisering vidgas eller kirurgiskt öppnas upp så att cervixabrasio och endocervikalt HPV-test kan utföras (11). Är dessa tester båda negativa får cervix löda ihop och behöver ej kontrolleras ytterligare. Fortsatt uppföljning med vaginalt cytologprov, enligt vårdprogram och eventuellt vaginalt ultraljud i samband med fortsatta kontroller är dock indicerat i syfte att finna ektocervikala förändringar och möjlighet invasiv cancer i prekliniskt stadium.

Om cervixstenos föreligger vid första postoperativa kontrollen hos kvinna med icke radikalt exciderad dysplasi eller tveksamt radikalt exciderad endocervikal dysplasi bör, om så är möjligt, rekonisering utföras. Kan rekonisering ej utföras bör hysterektomi övervägas, om barnafödandet är avslutat, då den fortsatta uppföljningen annars ej kan göras på ett säkert sätt. De kvinnor som hysterektomerats skall följas med vaginalt cytologprov enligt vårdprogram. En ökad risk för utveckling av cervixcancer kvarstår för kvinnor som vid behandling av CIN3 varit äldre än 50 år (12).

#### *Evidensgrad 4*

## **Prematur förlossning och associerade komplikationer**

Ett växande antal studier har visat samband mellan tidigare genomgången behandling av dysplasi och senare prematur förlossning (13-18). Sådana studier riskerar att innehålla bias eftersom vissa riskfaktorer för dysplasi och prematuritet är gemensamma (låg socioekonomisk status, rökning). Men även efter justering för sådana störfaktorer kvarstår tydliga samband. Risken för framtida prematuritet förefaller vara relaterad till substansförlusten i cervix och knivkoniseringar innebär störst risk, följt av moderna resektionsmetoder (laser/slyngkon) medan ablation ger minst risk. I en aktuell stor dansk kohortstudie (16) som inkluderade 8180 kvinnor vars graviditeter föregåtts av slyngkonisering var oddskvoten för prematuritet, justerad för andra riskfaktorer, 2,07 (1,88 – 2,27) och risken för mycket tidig prematuritet ännu högre. Denna kunskap gör det angeläget att i första hand avstå från behandling av dysplasi som har stor potential att självläka och liten risk att progrediera (CIN1) samt vara återhållsam med diagnostiska resektioner hos kvinnor i fertil ålder.

Det finns sju publicerade arbeten om eventuellt samband mellan dysplasi behandling och framtida fertilitet. Sammanfattningsvis finns inga tydliga belägg för att dysplasi behandling påverkar fertilitet (15).

## Referenser

1. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005 Aug;19(4):545-61.
2. Cotter A, Gardeil F, Varley M, Skinner J, Turner MJ. Are the immediate complications of conisation with the large loop similar to those with the knife? *J Obstet Gynaecol.* 2000 Jan;20(1):63-4.
3. Kainz C, Tempfer C, Sliutz G, Breitenacker G, Reinthaller A. Radiosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med.* 1996 Jun;41(6):409-14.
4. Hagen B, Skjeldestad FE, Bratt H, Tingulstad S, Lie AK. CO2 laser conization for cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: complications and efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 May;77(5):558-63.
5. Hellsten C. Colposcopy after dysplasia - psychological aspects. Thesis. 2008 (Lund University).
6. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol.* 1996 Dec; 88(6):933-8.
7. Houlard S, Perrotin F, Fourquet F, Marret H, Lansac J, Body G. Risk factors for cervical stenosis after laser cone biopsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Sep 10;104(2):144-7.
8. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Feb 10;106(2):214-8.
9. Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P, Capsie C, Najas S. Treatment of CIN after menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Apr;95(2):175-80.
10. Penna C, Fambrini M, Fallani MG, Pieralli A, Scarselli G, Marchionni M. Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):771-5.
11. Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5 Pt 1):965-71.
12. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* 2007 November 24, 2007;335(7629):1077-.
13. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2004 May 5;291(17):2100-6.
14. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):309-13.
15. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 11; 367(9509):489-98.
16. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jul; 201(1):33 e1-6.
17. Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(4):423-8.
18. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337(337):a1284.



# English Summary

## *The Swedish Society of Obstetricians and Gynecologists (SFOG) Guidelines for the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2010*

The National Board of Health and Welfare recommends organised screening for cervical cancer. Current recommendations and guidelines are from 1998. Cervical cancer screening has been linked to population and morphology registers county by county since around 1970 and all counties have computerised programmes since 1993. Invitations are issued county-wise when three years have elapsed since the last smear recorded, organised or opportunistic, to all women 23 - 50 years old and after five year to women 51 - 60 years old. Screening tests are taken by midwives. Reminders are sent out to non responders. A normal smear result is reported from the laboratory or screening center directly to the woman who is then invited when the interval of three or five years has elapsed. If a woman chooses to have an opportunistic smear earlier, the next invitation will be postponed to avoid testing the already tested. Abnormal findings are referred to a gynaecologist for colposcopy.

The Swedish Society of Obstetricians and Gynecologists (SFOG) provide with this report guidelines, systematically developed recommendations for prevention of cervical cancer and decision making regarding the management of abnormal tests found in the screening. The report is issued by the SFOGs expert committee for cervical cancer prevention.

### **Statements in the SFOG guidelines**

**Regional multidisciplinary boards** leading the screening programmes are necessary. These should be responsible for the coordinated implementation and monitoring of changes in method, management and organisation in the screening programmes and monitor the effects of vaccination.

**HPV DNA-testing is introduced** on different levels of the screening programmes starting with the triage of ASC-US and CIN1 and the follow up after treatment of CIN2/3 and AIS.

**Registration of HPV testing results** according to a standardised protocol has been developed and is necessary for the implementation of HPV in the screening programs.

**Regional and nationwide registers** have been developed to monitor and audit the outcome of cervical cancer prevention measures including HPV testing and vaccination.

**On-line re-scheduling systems** facilitate for the individual woman to adjust their appointment to the time and place that suits her.

**The screening test should be free of charge.**

**Extended follow up within the framework of the screening programme** after treatment of dysplasia

**Colposcopy training courses are mandatory** for gynaecologists who evaluate and treat dysplasia.

## Management of atypical smears

**Screening tests showing CIN1 or ASC-US** should be referred to colposcopy or be triaged with HPV DNA testing, preferably by reflex testing of a liquid cytology sample. If the triage is negative the woman should return to routine screening after one negative smear at 12 months. Repeat cytology only is not adequate.

**CIN2-3, ASC-H, Glandular atypia and AIS** should always be referred to colposcopy.

**Management in young women should be more restrictive.**

The management should be tailored according to the risk of progression, the age of the patient, and her wish to maintain fertility. CIN1 lesions in women under the age of 40 should be managed expectantly under supervision, as well as selected very young women with CIN2.

**Symptoms suspicious for invasive cancer** should always lead to immediate referral to gynaecologists.

**Follow up after treatment of CIN1.** Return to routine screening after assessment/treatment followed by three negative smears.

**Follow up after treatment of CIN2-3 or AIS.** After three negative smears or two negative smears and a negative HPV test at 12 months the women should be referred to follow-up biannually within the organised screening program for at least 25 years continuing past the 60 year age limit.

**Pregnant women** should be offered a test unless a test is taken within 2,5 years, and be referred to experienced colposcopists to exclude invasive cancer in case of an abnormal screening test. Treatment, however, should be postponed until after delivery, if possible.

**Immunocompromised women** should be cared for by subspecialised experienced gynecologists.

**Non-attenders to screening** should be offered tests when visiting midwives or physicians for other gynaecological reasons including antenatal care or family planning. This includes older women who have not had a smear at the age of 60.

## Other upcoming changes in cervical cancer prevention in Sweden

- A school based HPV vaccination programme offering all 11 year old girls free vaccination is starting in September 2010. In addition, catch up HPV vaccination is recommended to girls born 1994-1998.
- Liquid based cytology is being introduced in several counties, to allow reflex testing and automation.







# Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1\* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal riskbedömning, profylax och behandling**  
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2\* **Sexuell olust hos kvinnan**  
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3\* **Klimakteriet och dess behandling**  
(ARG för Perimenopausala problem 1982)
- Nr 4\* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**  
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5\* **LGTI Lower Genital Tract Infections**  
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6\* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**  
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7\* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**  
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8\* **Urininkontinens hos kvinnan**  
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9\* **Kejsarsnitt**  
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10\* **Prematur vattenavgång**  
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11\* **Genitala Chlamydia-infektioner**  
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12\* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**  
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13\* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**  
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14\* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**  
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15\* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**  
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16\* **Ovarialcancer**  
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**  
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18\* **Barriärmetoder som skydd mot STD och oönskad graviditet**  
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19\* **Infektioner under graviditet**  
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20\* **Tonårsgynekologi**  
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21\* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**  
(ARG för Mödrahälsovård 1991)
- Nr 22\* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**  
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23\* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**  
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24\* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**  
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25\* **Klimakteriet och dess behandling**  
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26\* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**  
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27\* **Abort i Sverige**  
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**  
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29 **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**  
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30 **Genitala infektioner hos kvinnan**  
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31 **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**  
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32 **Gynekologisk endoskopi, del 1**  
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)
- Nr 33 **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**  
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34 **Att förebygga cervixcancer**  
(ARG för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll 1997)
- Nr 35\* **Neonatal asfyxi**  
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 1997)

# Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

## Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 36\* **Obstetriskt ultraljud**  
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37 **Ofrivillig barnlöshet**  
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)
- Nr 38 **Substitutionsbehandling i klimakteriet - aktuella synpunkter**  
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39 **Kvinnlig urininkontinens. Utredning och behandling**  
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi 1998)
- Nr 40 **Ungdomsgynekologi**  
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)
- Nr 41 **Cancer, Graviditet och Fertilitet**  
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)
- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**  
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**  
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**  
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**  
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor. Utredning och behandling**  
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi i samarbete med Svensk Förening för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**  
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48 **Vulvasjukdomar**  
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49 **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**  
(ARG för Hemostasrubbningar 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad obstetrik och gynekologi**  
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlossningsrädsla**  
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet**  
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Brösten**  
(ARG för Brösten 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**  
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**  
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometrios**  
(ARG för Endometrios 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**  
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)**  
(ARG för Endokrin 2008)
- Nr 59 **Mödrahälsovård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**  
(Intressegruppen för Mödrahälsovård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdpsykologernas Förening 2008)
- Nr 60 **Prolaps**  
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi 2008)
- Nr 61 **Hysterektomi vid icke-maligna tillstånd**  
(Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi 2009)
- Nr 62 **Barnafödande och psykisk sjukdom**  
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi 2009)
- Nr 63 **Cervixcancerprevention**  
(ARG för Cervixcancerprevention 2010)

\*Upplagan utgången

Publikationerna kan beställas från:  
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm  
Fax 08-22 23 30. Internet [www.sfog.se/ARGbest.html](http://www.sfog.se/ARGbest.html)



ISSN 1100-438X