Cervixcancer-prevention

Nationellt vårdprogram

2021-04-13 Version: 3.0

Vårdprogram samt Konsekvenser av införande av Socialstyrelsens rekommendationer gällande screening juni 2015

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **11**
Inledning **11**

1.1 Stor förändring i svensk cervixscreening 11
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version 11
1.2.1 Uppdatering april 2021 11
1.2.2 Uppdaterat KVAST-kompendium september 2019 12
1.2.3 Korrigeringar februari 2019 12
1.2.4 Uppdatering november 2018: 12
1.2.5 Uppdatering maj 2018: 13
1.3 Vårdprogrammets giltighetsområde 13
1.4 Vårdprogrammets målgrupper 14
1.5 Evidensgradering 14
1.6 Termer och förkortningar 15

Kapitel 2 ..... **20**
Mål med vårdprogrammet **20**

Kapitel 3 ..... **21**
Socialstyrelsens sammanfattning av sin rekommendation om screening för livmoderhalscancer med cytologi och HPV-test **21**

Kapitel 4 ..... **26**
Epidemiologi **26**

4.1 Organiserad screening 26
4.2 Förebyggande och tidig upptäckt 27
4.3 Kvinnor över screeningåldrarna 28
4.4 Kompletterande screening 28
4.5 Överföring av HPV 28

Kapitel 5 ..... **30**
Primärprevention **30**

5.1 Primärprevention och HPV 30
5.2 HPV-vaccin 31
5.2.1 Vilka HPV-vaccin finns och vad skyddar de emot? 31
5.2.2 Hur de fungerar 31
5.2.3 Nytta och risker 31

Kapitel 6 ..... **32**
Vaccination i Sverige mot HPV **32**

6.1 Det svenska vaccinationsprogrammet 32
6.1.1 Vaccinationsprogram och upphandling 32
6.1.2 Vaccination utanför vaccinationsprogrammet 32
6.2 Registrering av vaccinationer 32
6.2.1 Svevac 32
6.2.2 Vaccinationsregister 33
6.3 Övervakning av HPV-vaccination 33

6.4 Utvärdering av biverkningar ... 34
6.5 Vaccinationstäckning ... 34
6.6 Deltagande i gynekologisk cellprovskontroll för HPV-vaccinerade kvinnor ... 34
6.7 Interaktion mellan HPV-vaccination och gynekologisk cellprovskontroll ... 34
6.8 Effektivitet av HPV-vaccination i befolkningen ... 35
6.8.1 Utfall kondylom ... 35
6.8.2 Utfall allvarliga förstadier (CIN 2+) ... 35

Kapitel 7 ... 36
Screening och formella krav ... 36

7.1 Behandling av personuppgifter inom hälso- och sjukvården ... 37
7.2 Kallelse, ombokning och spärrande av kallelse ... 38
7.2.1 Kallelsen ... 38
7.2.2 Internetbaserade ombokningssystem ... 38
7.2.3 Spärrlista ... 38
7.2.4 Kvinnor med skyddade personuppgifter ... 38
7.3 Cellprovtagning ... 39
7.3.1 Provtagning av utomlänskvinnor enligt patientlagen ... 39
7.4 Analyshantering – laboratoriets ansvar ... 39
7.5 Svarshantering (vem får ge vilken typ av besked), remittering till vidare utredning ... 39
7.6 Tumöranmälan till Cancerregistret ... 40
7.7 Uppföljning av tidigare behandlade kvinnor ... 40
7.8 Övriga formella krav ... 41

Kapitel 8 ... 42
Kallelse till gynekologisk cellprovskontroll ... 42

8.1 Kallelsens utformning ... 42
8.2 Utskick av kallelsen ... 43
8.3 Ombokning och avbokning ... 43

Kapitel 9 ... 45
Screeningpopulation – Vilka ska kallas och när? ... 45

9.1 Kvinnor som kan avstå från att ta cellprov ... 46
9.2 Kvinnor som ska exkluderas ... 46
9.3 Kvinnor med skyddad identitet ... 47
9.4 Bostadslösa ... 47
9.5 Kvinnor med funktionshinder ... 47
9.6 Graviditet ... 47
9.7 Personer som bytt juridiskt kön ... 47
9.8 Kompletterande screening ... 47
9.9 Opportunistisk cellprovtagning ... 48

Kapitel 10 ... 49
Åtgärder för att underlätta och stimulera deltagande ... 49

10.1 Bakgrund ... 49
10.2 Att underlätta deltagande i gynekologisk cellprovskontroll ... 49

Kapitel 11 ... 51
Provtagning av cellprov för cytologi och HPV ... 51

11.1 Organisation ... 51
11.2 Bemötande ... 52

11.3 Utbildning och fortbildning av provtagare ... 52
11.4 Livmodertappens anatomi ... 52
11.5 Provtagningsverktyg och teknik ... 55
11.6 Faktorer vid provtagning som kan påverka diagnostiken ... 57
11.7 Kvalitetsindikatorer ... 57

Kapitel 12 ... 58
Laboratorieanalyser ... 58

12.1 HPV-analys ... 58
12.1.1 Krav på HPV-analys ... 58
12.1.2 Biobankning och audit ... 61
12.1.3 HPV-typning (uppdaterat 2018) ... 62
12.2 Cytologisk diagnostik ... 62
12.2.1 Klinisk bakgrundsinformation ... 62
12.2.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 62
12.2.3 Anvisningar för cytologiavdelningens hantering av provet ... 63
12.2.4 Rekommenderade klassifikationssystem ... 63
12.2.5 Biomarkörer ... 64
12.2.6 Kvalitetsuppföljning ... 65
12.3 Histopatologisk undersökning ... 65
12.3.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 65
12.3.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 65
12.3.3 Anamnestisk remissinformation ... 65
12.3.4 Klassificering av förändringen ... 66

Kapitel 13 ... 69
Triage i GCK samt annan handläggning av avvikande prover vid laboratoriet ... 69

13.1 Bakgrund (uppdaterat 2018) ... 69
13.2 Handläggning vid triage ... 70
13.2.1 Kvinnor 23–29 år (då cytologi är primär screeninganalys) ... 70
13.2.2 Kvinnor 30 t.o.m. 70 år (då HPV är primär screeninganalys) (uppdaterat 2018) ... 71
13.2.3 Vid första screeningprovet efter 40 års ålder (uppdaterat 2018) ... 72
13.2.4 Rutin vid övergång till HPV-baserad primärscreening ... 73
13.3 Handläggning av övriga avvikelser ... 73
13.3.1 Ej bedömbart cyt ... 73
13.3.2 Ej bedömbart HPV ... 74
13.3.3 Endocervikala celler saknas hos kvinna i kontrollfil efter behandling ... 74
13.3.4 Kontrollfiler HPV (uppdaterat 2018) ... 74
13.3.5 Kontrollfil efter behandling ... 74

Kapitel 14 ... 76
Rutiner och information vid avvikande provsvar ... 76

14.1 Standardiserade svarsbrev och rutiner ... 76
14.2 Svarsalternativ inom GCK (uppdaterat 2018) ... 77
14.3 Svar utifrån utredning, behandling och uppföljning på gynekologmottagning ... 79
14.4 Svar till kvinnor i kontrollfil efter behandling ... 79
14.5 Övrig information till kvinnor med cellförändringar ... 79
14.6 Innehåll i lokalt formulerade provsvar ... 80
14.7 Kvalitetsindikator ... 80

Kapitel 15 ... 81
Kolposkopi och utredning av avvikande cellprov ... 81

15.1 Kolposkopins roll ... 81
15.2 Krav på kolposkopist ... 81
15.3 Krav på vårdenhet ... 82
15.4 Kolposkopiundersökningen ... 82
15.5 Handläggning utifrån diagnos i HPV-positivt screeningprov (uppdaterat 2018) ... 84
15.5.1 Cytologiska analysen visar: LSILcyt eller ASCUS (uppdaterat 2018) ... 84
15.5.2 Analysen visar: Persistent HPV-infektion med normal cytologi (uppdaterat 2018) ... 86
15.5.3 Cytologiska analysen visar: HSILcyt eller ASC-H (uppdaterat 2018) ... 87
15.5.4 Cytologiska analysen visar: (Misstanke om) Skivepitelcancer ... 88
15.5.5 Cytologiska analysen visar: Körtelcellsatypi eller Atypi i celler av oklar/annan celltyp ... 89
15.5.6 Cytologiska analysen visar: Adenocarcinoma in situ eller misstanke om adenocarcinom ... 90
15.5.7 Två ej bedömbara screeningprover i rad ... 91
15.6 Vid cytologisk skivepitelatypi och ofullständig kolposkopi – TZ typ 3 ... 91
15.6.1 Persistent HPV-positiv* och ofullständig kolposkopi ... 91
15.6.2 Cytologiska analysen visar: LSILcyt/ASCUS och kolposkopin är ofullständig ... 91
15.6.3 Cytologiska analysen visar: HSILcyt/ASC-H och kolposkopin är ofullständig ... 92
15.7 Uppföljning av patient som uteblir ... 92
15.8 Rapportering till kvalitetsregister ... 93
15.9 Kvalitetsmått ... 93

Kapitel 16 ... 94
Handläggning efter utredning som visar dysplasi ... 94

16.1 Naturalförlopp och exspektans ... 94
16.2 Medicinska risker med behandling ... 94
16.3 Rutiner på mottagningen ... 95
16.4 Histopatologisk LSIL ... 95
16.5 Histopatologisk HSIL/CIN 2 och HSIL/CIN 3 ... 96
16.6 Behandling av skivepiteldysplasi ... 97
16.7 Histopatologisk adenocarcinoma in situ ... 98
16.8 Handläggning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF) vid screeningupptäckt livmoderhalscancer ... 98
16.9 Åtgärder för att minska per- och postoperativa komplikationer ... 100
16.10 Omhändertagande av excisionspreparat ... 100
16.11 Mätning av excisionspreparat ... 101
16.12 Kvalitetsindikator ... 101

Kapitel 17 ... 102
Uppföljning efter dysplasibehandling ... 102

17.1 Bakgrund ... 103
17.2 Uppföljning för att utesluta kvarstående dysplasi ... 103
17.2.1 Uppföljning med cellprov med analys för cytologi och HPV ... 103
17.2.2 Kolposkopi ... 104
17.2.3 Utläkning av HPV-infektion efter behandling ... 104
17.2.4 Uppföljning av kvinnor med HPV-positivitet men normal cytologi ... 104
17.2.5 Uppföljning av kvinnor med negativ HPV men ASCUS eller LSILcyt ... 104
17.2.6 Uppföljning av adenocarcinoma in situ behandlad med excision ... 104
17.2.7 Uppföljning efter hysterektomi ... 105
17.2.8 HPV-vaccination efter behandling ... 105
17.3 Uppföljning för att upptäcka nytillkommen dysplasi ... 105
17.4 Kvalitets- och kunskapsuppföljning ... 106

Kapitel 18 ... 107
Screening, utredning, behandling och uppföljning av särskilda grupper ... 107

18.1 Gravida kvinnor ... 107
18.1.1 Screeningprov inom mödrahälsovården ... 107
18.1.2 Utredning vid blödning och symtom under graviditet ... 107
18.1.3 Initial utredning av avvikande cellprov under graviditet ... 108
18.1.4 Fortsatt uppföljning under graviditet ... 109
18.1.5 Cervixcancer under graviditet ... 110
18.1.6 Adenocarcinoma in situ och körtelcellsförändringar ... 110
18.1.7 Uppföljning efter förlossning ... 110
18.2 Kvinnor med immunsuppression ... 111
18.2.1 Kvinnor som lever med hiv ... 111
18.2.2 Transplanterade kvinnor ... 115
18.2.3 Övriga immunsupprimerande tillstånd ... 117
18.2.4 Vaccination mot HPV ... 117

Kapitel 19 ... 118
Bieffekter av cervixscreening ... 118

19.1 Screening ... 118
19.2 Utredning – kolposkopi ... 118
19.3 Behandling – excision ... 118
19.3.1 Blödning och infektion ... 118
19.3.2 Risk för stenos ... 119
19.3.3 Fertilitet ... 119
19.3.4 Missfall, ektopisk graviditet ... 119
19.3.5 Förtidsbörd ... 119
19.3.6 Sammanfattning av kunskapsläget ... 120
19.4 Motverka och minimera bieffekter av cervixscreening ... 120
19.4.1 Provtagning och besked om provresultat ... 120
19.4.2 Utredning av dysplasi ... 121
19.4.3 Behandling av dysplasi ... 121
19.5 Kvalitetsindikatorer ... 121

Kapitel 20 ... 122
IT-system ... 122

20.1 Inledning ... 122
20.2 Krav på dataadministrativa stödsystem inom screeningverksamheten ... 123
20.2.1 Behov av nationell samordning av kallelsesystem ... 123
20.2.2 Kontrollfiler ... 123
20.2.3 Screening med HPV-analys ... 123
20.2.4 Invånartjänster och kallelseadministration ... 123
20.2.5 Stöd för provhantering ... 125
20.2.6 Remittering och uppföljning ... 125
20.2.7 Statistik ... 125
20.3 Kommunikation med kvalitetsregister ... 125
20.3.1 Processregistret ... 125
20.3.2 Analysregistret ... 126
20.4 Drift och support ... 126
20.5 Nationell kravställan ... 126
20.6 Utveckling inom IT, ny infrastruktur och applikationer (appar) ... 126
20.7 Forskning ... 126

Kapitel 21 ... 127

Kommunikation och information ... 127
21.1 Kommunikationsplan som ett stöd för verksamheterna ... 127
21.2 Konsekvent ordval ger ökad tydlighet ... 128
21.3 Kommunikationsstrategi ... 129
21.3.1 Informationspaket med tydliga och entydiga budskap ... 130
21.3.2 Kortfattad och tydlig skriftlig information i tidigt skede ... 130
21.3.3 Tillförlitliga källor med fördjupad information digitalt ... 130
21.3.4 Särskilda informationsinsatser för kvinnor vars cellprov innehåller HPV ... 131
21.3.5 Behov av telefonrådgivning som komplement ... 131
21.3.6 Stöd för tydlig och entydig kommunikation mellan vårdgivare och kvinnor ... 132
21.3.7 Särskilda informationsinsatser för kvinnor som inte deltar ... 132
21.3.8 Särskilda informationsinsatser för personer med livmoderhals som inte får en kallelse inom screeningprogrammet ... 133
21.3.9 Informera brett om vad som förändrats i screeningprogrammet och varför ... 133
21.4 Budskap, målgrupper och kanaler ... 133
21.4.1 Tydliga budskap ... 133
21.4.2 Målgrupper och ambassadörer ... 134
21.4.3 Informations- och kommunikationskanaler ... 134
21.5 Uppföljning ... 135
21.6 Ansvarsfördelning ... 135

Kapitel 22 ... 136
Utbildning av nyckelgrupper inom gynekologisk cellprovskontroll ... 136

Kapitel 23 ... 137
Kvalitetsuppföljning ... 137
23.1 Bakgrund ... 137
23.2 Kvalitetsregistrets syfte ... 138
23.3 Verksamhet ... 138
23.3.1 Datainsamling ... 138
23.3.2 Kallelsedata – nationell integration ... 138
23.3.3 Patientöversikt – senaste prov ... 138
23.3.4 Återkoppling ... 138
23.3.5 Öppenhet ... 139
23.3.6 Rätt till datauttag och beslutsgång vid datauttag ... 139
23.3.7 Audits ... 139
23.4 Organisation ... 139
23.4.1 Styrgrupp ... 139
23.4.2 Expertgrupp ... 139
23.4.3 Drift ... 140
23.4.4 Landstingens delaktighet och ansvar ... 140
23.5 Kvalitetsindikatorer ... 140

Kapitel 24 ... 141
Underlag för samordning och nivåstrukturering ... 141

Kapitel 25 ... 142
Gynekologisk cellprovskontroll genom självprovtagning med analys för humant papillomvirus (HPV) ... 142
25.1 Bakgrund ... 142
25.2 Metod för HPV-självprov ... 143
25.3 HPV-självprovtagning till kvinnor som uteblivit lång tid från screening ... 144
25.3.1 Uppföljning av långtidsuteblivare med HPV positiv analys vid självprovtagning. ... 144
25.4 HPV-självprovtagning som primär screeningmetod ... 144

25.4.1 Kvinnor som primärt *inte* bör rekommenderas HPV-självprovtagning ... 145
25.4.2 Handläggning vid primär HPV-självprovtagning ... 145
25.4.3 Handläggning av uppföljande cellprovet efter positivt HPV-självprov ... 146
25.4.4 Angående kontrollfil-HPV vid primär HPV-självprovtagning ... 146
25.5 Kvalitetsindikatorer vid HPV-självprovtagning ... 146

Kapitel 26 ... 150
Referenser ... 150

Kapitel 27 ... 171
Vårdprogramgruppen ... 171

27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 171
27.1.1 Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention ... 171
27.1.2 Övriga medlemmar i vårdprogramgruppen ... 172
27.2 Tidigare medlemmar ... 172
27.3 Tidigare medförfattare ... 172
27.4 Jäv och andra bindningar ... 173
27.5 Vårdprogrammets förankring ... 173

Bilaga 1 ... 174
Specifikation för överföring av HPV-testresultat. Version 9 (150616) ... 174

1. Dokumenthistorik ... 174
2. Bakgrund ... 174
3. Inledning ... 175
3.1 Om specifikationen ... 175
3.2 Krav på det enskilda laboratoriet ... 175
4. Överföringsrutiner ... 175
4.1 Vilka HPV-resultat skall överföras ... 175
4.2 Ytterligare information om leverans ... 175
5. Filformat ... 176
5.1 Översikt ... 176
5.2 Filnamn ... 176
5.3 Filstruktur ... 176
6. Kodtabeller ... 186
6.1 Virologlab ... 186
6.2 Koder för cytologiavdelningar enligt SOSFS2006:15 ... 187

Bilaga 2 ... 189
Nationella standardremisser för gynekologisk cellprovskontroll samt klinisk remiss för cervixcytologi och HPV ... 189

Remiss för gynekologisk cellprovskontroll (organiserad screening) ... 189
Klinisk remiss cervixcytologi [och HPV] från vätskebaserat prov (f.d. ”Indicerad cytologi”) 190
Definitioner och ordförklaringar till nationell standardremiss för cervixcytologi ... 193

Bilaga 3 ... 194
KVAST-kompendium i cervixcytologi ... 194

Huvudsakliga förändringar ... 194
1. Hantering av prov ... 194
1.1 Klinisk bakgrundsinformation och anamnestisk remissinformation ... 194
1.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 194
1.3 Anvisningar för cytologiavdelningens hantering av provet ... 194
2. Registrering och färgning ... 195
2.1 Granskning eller screening och diagnostik ... 195
2.2 Bedömbarhet ... 196

3. Rekommenderade klassifikationssystem 197
3.1 Diagnosdefinitioner och diagnostiska kriterier 198
4. Biomarkörer 199
5. Kvalitetsuppföljning 200
5.1 Eftergranskning i samband med primärdiagnostik 200
5.2 Årligt/periodiskt återkommande kvalitetskontroll 200
5.3 Kvalitetsindikatorer och nyckeltal 205
6. Övrigt 209
6.1 Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet 209
6.2 Länk till nationellt vårdprogram 209
7. Referenser 209

Bilaga 4 210
Terminologi Internationella kolposkopifederationen (IFCPC) 210

Bilaga 5 212
Rekommendationer vid uteblivet besök för cellprovsavvikelse eller cervixdysplasi. 212

1. Utredning av atypisk cervixcytologi, Persistent HPV och icke behandlad cervixdysplasi 212
1.1 Lägre risk för utveckling av cervixcancer 212
1.2 Högre risk för utveckling av cervixcancer 212
2. Uppföljning efter behandlad cervixdysplasi 213
2.1 Radikal excision av HSIL 213
2.2 Tveksam/icke-radikal excision, HSIL 213
2.3 Efter excision av LSIL 214

Bilaga 6 215
Beskrivning av preparatmätning efter excision 215

Mätning av konlängd 215

Bilaga 7 217
Beskrivning av kontrollfiler (uppdaterat 2018) 217

Kontrollfiler HPV för kvinnor, 30 år och över, med hrHPV-positivt prov 217
Kontrollfil efter behandling – för kvinnor som behandlats för HSIL/AIS 218

Bilaga 8 220
Nationellt underlag till kommunikationsplan – Screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer 220

1. Inledning 220
1.1 Bakgrund 220
1.2 Nulägesbeskrivning 221
1.3 Konsekvent ordval ger ökad tydlighet 222
1.4 Avgränsningar 223
2. Syfte, mål och kommunikationsstrategi 224
2.1 Syfte 224
2.2 Mål 224
2.3 Kommunikationsstrategi 224
3. Budskap, målgrupper och kanaler 229
3.1 Tydliga budskap 229
3.2 Målgrupper och ambassadörer 231
3.3 Informations- och kommunikationskanaler 231
3.4 Uppföljning 232
4. Ansvarsfördelning 232
5. Referenser 233

Bilaga 9 234
Utbildning av nyckelgrupper inom gynekologisk cellprovskontroll 234

1. Utbildning av barnmorskor inom mödrahälsovården samt barnmorskor/sjuksköterskor vid gynekologmottagning 234
1.1 Bakgrund 234
1.2 Grundläggande krav 235
1.3 Fortbildning av barnmorskor inom mödrahälsovården 236
1.4 Särskilda insatser inför det nya screeningprogrammet 236
1.5 Genomförande av utbildningsinsatser 236
2. Utbildning av cytodiagnostiker 237
2.1 Bakgrund 237
2.2 Särskilda utmaningar i det nya vårdprogrammet 238
3. Utbildning av kolposkopister 239
3.1 Bakgrund 239
3.2 Kunskapsmål för kolposkopistutbildning 240
3.3 Särskilda utmaningar i det nya vårdprogrammet 241
3.4 Särskilda utbildningsinsatser 242

Bilaga 10 243
Förteckning Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer cervixscreening 243

Nationella kvalitetsindikatorer för cervixscreeningprogrammet 243

Bilaga 11 249
Underlag för samordning och nivåstrukturering 249

På nationell nivå: 250
På regional nivå: 250
På landstingsnivå: 250
Nya förslag i vårdprogrammet som leder till behov av samordning och organisering 251

KAPITEL 1

Inledning

1.1 Stor förändring i svensk cervixscreening

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

Införandet av detta screeningprogram är samtidigt den största förändringen i denna verksamhet sedan starten på 1960-talet. Provtagningen kommer att ske på samma sätt som under senare år så kvinnorna kommer att känna igen sig, men logistisken, analyserna, och handläggningen av kvinnor med avvikande provsvar samt kommunikationen till befolkningen kommer att behöva förändras. Socialstyrelsen framhåller också att flera nyckelelement som IT-stöd och kommunikation kommer att behöva vara på plats innan landstingen övergår till det nya HPV-baserade screeningprogrammet. Införandet av rekommendationerna kommer att ställa landstingen inför nya utmaningar och understryka behovet av samordning över landstingsgränserna, också på en nationell nivå. Socialstyrelsens rekommendationer framhåller att det kommer att krävas resurstillskott initialt, utlägg som kommer att kunna hämtas hem ekonomiskt med senare minskad sjuklighet.

Detta vårdprogram avser att ge stöd och vägledning i sjukvårdshuvudmännens process att införa screeningrekommendationerna.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Vårdprogrammet publicerades första gången i januari 2017.

1.2.1 Uppdatering april 2021

Covid-19 pandemin har påverkat screeningverksamheterna och betytt att många regioner har inte kunnat kalla kvinnor som vanligt. Från mitten av juli 2020 har Socialstyrelsen gett regionerna möjlighet att primärt screena för livmoderhalscancer med hjälp av HPV-självprovtagning, om screeningen inte kan genomföras som vanligt. De nya föreskrifterna (HSLF-FS 2020:38) omfattar screeningmålgruppen och gäller tom 30 juni 2021. Föreskrifterna påkallar ett behov av ytterligare information och en rekommendation i vårdprogrammet för cervixcancerprevention om hur metoden ska tillämpas och följas upp.

För att möta behovet av vägledning för användning av självprovtagning, har ett nytt kapitel adderats. Kapitel 25 ger stöd vid handläggning av positiv HPV analys efter HPV-självprovtagning enligt Socialstyrelsens tillfälliga föreskrift under covid-19-pandemin, samt efter självprovtagning för uteblivare. Detta kapitel inkluderar även förslag till kvalitetsindikatorer och betonar vikten av

omsorgsfull monitorering och utvärdering vid erbjudande om HPV-självprovtagning. NACx har även tagit fram nationella mallar för erbjudandebrev och svarsbrev som regionerna bör använda om de erbjuder HPV-självprovtagning som primär screeningmetod relaterat till Covid-19-pandemin.

Vidare har följande revideringar gjorts:

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

1.2.2 Uppdaterat KVAST-kompendium september 2019

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

1.2.3 Korrigeringar februari 2019

Kapitel 12.1.1 Krav på HPV-analys: Ny kod tillagd i tabellen: E334980
Bilaga 2: Nationella standardremisser för gynekologisk cellprovskontroll samt klinisk remiss för cervixcytologi: Ytterligare svarsalternativ tillagt: Kolposkopiutfall bedömbart.

I övrigt korrigering av stavfel, felaktiga länkar och liknande.

1.2.4 Uppdatering november 2018:

De randomiserade studier som ligger till grund för Socialstyrelsens rekommendation om cervixcancerscreening från 2015 och det nationella vårdprogrammet Cervixcancerprevention från 2017 baserar sig på primär HPV-testning med cytologisk screening som triage [1]. Den svenska Swedescreen-studien har som en av fyra studier bidragit med viktigt underlag [2]. Helt nyligen har påvisats att svensk cytologi under senaste åren har uppvisat en försämrad tillförlitlighet i att detektera förstadier till cervixcancer, med en incidensökning som följd. Antalet kvinnor som har haft normalt cytologiskt prov den senaste screeningomgången och ändå utvecklat cancer har ökat med 30 % [3]. Cytologisk diagnostik spelar en avgörande roll också efter det nya vårdprogrammets övergång till primär HPV-screening i de åldrar där cancer är vanligast. I sin ursprungliga version följs kvinnor med högrisk-HPV inte upp med nytt prov förrän efter 3 år om det cytologiprov som tas fram (triage) bedöms normalt.

Vårdprogrammet rekommenderar laboratorierna att använda en analysmetod för HPV som åtminstone ger uppdelning i HPV16, HPV18 och övriga (HPV non16/18) (Kap 12.1.3) Kvinnor med HPV 16 och 18 har betydligt högre risk för utveckling av höggradig dysplasi (HSIL) och cancer än övriga typer, sedda som grupp. Utvecklingen mot dysplasi och cancer går också fortare [4, 5].

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

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

Datatekniskt behöver kallelsesystemen upprätta separata kontrollfiler HPV för de tre olika kategorierna, något som redan sedan tidigare är rekommenderat i vårdprogrammet (Bilaga 7).

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

1.2.5 Uppdatering maj 2018:

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

1.3 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller hela den kvinnliga befolkningen samt transpersoner med livmodertapp. Dokumentet omfattar vaccination inom barnvaccinations-programmet, ifattvaccination av ungdomar, kallelse, besök, provtagning, analys och svarshantering inom ett populationsbaserat screeningprogram utifrån rekommendationer från Socialstyrelsen 2015. Vårdprogrammet omfattar vidare triage och utredning av avvikande prov i screening, uppföljning efter utredning, inklusive behandling av cervixdysplasi och fortsatt uppföljning av behandlade kvinnor. Vårdprogrammet innefattar inte handläggning av invasiv cancer (se Vårdprogram cervixcancer) annat än hur fall av cancer som misstänks eller upptäckts i screening ska bedömas och överföras till cancervårdkedjan. Vårdprogrammet omfattar skolhälsovård och primärvård (vaccination) barnmorskemottagningar, kvinnosjukvård, mikrobiologi (virologi), cytologi, patologi samt organisation och kvalitetsuppföljning av screeningverksamheten. Medan det tidigare har publicerats översiktliga rekommendationer för screening (Socialstyrelsen) och utredning av kvinnor med avvikande cytologprover (SFOG) är detta dokument unikt i sin strävan att ge evidensbaserade, jämlika, patientsäkra och samlade rekommendationer för införande av ett HPV-baserat screeningprogram och handläggning av kvinnor med de avvikande provresultat som programmet kommer att generera.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2021-04-13. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

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

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

1.4 Vårdprogrammets målgrupper

Socialstyrelsens rekommendationer om cervixscreening från juni 2015 pekar på behovet av ett nationellt vårdprogram. Samtidigt medför Socialstyrelsens rekommendationer konsekvenser för screeningverksamheten av organisatoriskt, juridiskt, ledningsmässigt, utbildningsmässigt och informativt slag på ett sätt som inte finns upptaget eller beskrivet i övriga nationella vårdprogram. Vårdprogramgruppen har försökt att tydliggöra dessa konsekvenser för regionernas och landstingens ledningsfunktioner samt som underlag för regional och nationell samordning.

Vårdprogrammet vänder sig till samtliga delar av vårdkedjan. Tillämpliga delar av vårdprogrammet har tagits fram i samverkan med KVAST-grupperna i cytologi och gynekologisk patologi, C-ARG (Arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention inom SFOG), Nätverket mot gynekologisk cancer, Gyn sam (gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation) samt en fokusgrupp med kvinnor utan professionell anknytning till verksamheten. Vårdprogramgruppen har mot bakgrund av konsekvenser av Socialstyrelsens rekommendationer rapporterat till styrgruppen Regionala cancercentrum i samverkan under arbetts gång före remissbehandling.

1.5 Evidensgradering

Det vetenskapliga underlaget har evidensgraderats enligt GRADE på vilket rekommendationer sedan har baserats. http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_kapitel10.pdf GRADE använder skalan starkt (++++), måttligt (+++), begränsat (++) och otillräckligt (+) vetenskapligt underlag De flesta GRADE-värderingarna har också en specifik kommentar. I de fall en sådan värdering saknas har ingen evidensgradering kunnat göras, eller så bygger värderingen på klinisk praxis eller konsensus. Ambitionen har varit att alla rekommendationer i vårdprogrammet ska vara evidensbaserade, men ibland har denna ambition överskuggats av målet att i första hand skapa ett välfungerande arbetsverktyg och ett dokument som täcker de flesta kliniska situationer. De väsentliga delarna av rekommendationerna baseras på vetenskaplig evidensanalys medan vissa mer detaljerade råd inte gör det.

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

Dokumentet har en fyllig referenslista. För rekommendationer som baseras på Socialstyrelsens rekommendationer hänvisar vi dock till de omfattande referenslistor som finns i det vetenskapliga underlaget till rekommendationerna http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/screening-livmoderhalscancer-vetenskapligt-underlag.pdf. För dessa rekommendationer anger vi därför inga eller bara ett fåtal referenser.

1.6 Termer och förkortningar

Termer som rekommenderas och förkortningar som används i detta vårdprogram

Term/förkortning	Förklaring eller hittillsvarande benämning
AIS	Adenocarcinoma in situ
ART	Antiretroviral terapi
ASC-H	Atypiska skivepitelceller celler talande för höggradig dysplasi
ASC-US	Atypiska skivepitelceller av oklar betydelse. Kan också skrivas ASCUS.
Atypi	Företrädesvis cytologisk förändring
Behandlingskontroll	Prov som tas och undersökning som görs vid gynekologmottagning i syfte att värdera att genomgången behandling varit fullständig. Vid negativ behandlingskontroll släpps patienten till screening, ev. i Kontrollfil efter behandling. Begreppet ersätter Test-of-cure.
Cellprov	Prov taget från cervix eller vagina för analys med cytologi och/eller HPV
Cervixcancer	Malign epitelial tumör utgående från slemhinnan i livmoderhalsen. I dagligt tal och i kontakt med allmänheten används benämningen livmoderhalscancer.
Cervixcancer-prevention	Samlat begrepp för prevention, främst HPV-vaccination och screening
Cervixscreening	Begrepp att använda för screeningverksamheten i stället för screening för cervixcancer eller cervixcancerscreening
CIN	Intraepitelial neoplasi i cervix. Äldre beteckning på HSIL och LSIL (se nedan).
CIN2+	Dysplasi grad 2 eller mer i CIN-nomenklaturen. Inkluderar vanligen också cancer.
Cylinderexcision	Högre cylindrisk excision med nål eller laser
Dubbelanalys	Cellprov med analys för både cytologi och HPV
Dysplasi	Företrädesvis histopatologisk förändring (LSIL, HSIL, AIS)
Dysplasisköterska/ dysplasibarnmorska	Sjuksköterska eller barnmorska som arbetar på kolposkopimottagning och deltar i vården av patienter med avvikelser i cellprov
GCK	Benämning för vårdkedjan gynekologisk cellprovskontroll, d.v.s. den organiserade cervixscreeningverksamheten. Då patienter hänvisas till GCK i detta dokument menas specifikt den kallelse- och befolkningsbaserade screeningverksamheten med provtagning inom mödrahälsovården och som inkluderar Kontrollfil HPV och Kontrollfil efter behandling.
GvH	Graft versus host disease. Avstötningsreaktion efter stamcellstransplantation som också drabbar frisk vävnad, främst slemhinnor.

HPV	Humant papillomvirus. Om inte annat anges i texten refererar HPV till högrisk-HPV.
hrHPV	Högrisk-HPV. HPV-typerna 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 68 som av WHO (IARC) fastställts antingen som etablerade orsaker till cervixcancer (carcinogen klass I (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 eller som trolig orsak till cervixcancer (carcinogen klass 2A (HPV68)) .
HPV-persistens (ny 2018)	Inom ramen för detta vårdprogram: > 12 mån persistens när den mikrobiologiska analysen har visat HPV16 eller HPV18. > 30 mån persistens när analysen har visat HPV non16/18 (Ibland benämnd Övriga högrisk-HPV-typer).
HSIL	Höggradig intraepitelial skivepitellesion i PAD. Motsvarar CIN 2–3.
HSILcyt	Höggradig intraepitelial skivepitellesion i cytologi. Motsvarar CIN 2–3.
IARC	International Agency for Research on Cancer, WHO:s cancerinstitut
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
Indexprov	Det cellprov som föranledde utredningen. Tidsangivelser från indexprov gäller tidpunkten då provtagningen skedde, inte t.ex. när det svarades ut från laboratoriet.
IPV	International Papillomavirus Conference
Kallelse	Inbjudan till gynekologisk cellprovskontroll
Kallelsekansli	Enhet som ansvarar för kallelserna i ett landsting
Kolposkopist	Gynekolog som uppfyller vårdprogrammets krav på kolposkopister
Kompletterande screening	Prov taget inom 6 månader före förväntad kallelse. Prov som tas när kallelse tidigare skickats men tas i screeningsyfte i ett annat sammanhang. Prov taget på underscreenad kvinna.
Kontrollfil	IT-funktion som styr så att kvinnor som utgör definierade riskgrupper inom GCK får särskild bevakning av valda parametrar och kan få andra kallelseintervall eller annan uppföljning än vad som i övrigt gäller inom GCK. Kontrollfilerna är del av GCK med samma kallelserutiner, provtagning och svarsrutiner. Vårdprogrammet rekommenderar två kontrollfiler: Kontrollfil HPV och Kontrollfil efter behandling (se bilaga 7)
KVAST	Kvalitets- och standardiseringskommitté inom Svensk förening för patologi
Kvinnor som lever med hiv	Hivinfekterade kvinnor, hivpositiva kvinnor. Termen önskas av föreningen Hiv-Sverige.
Landsting	Sjukvårdshuvudmän. Motsvarar geografiskt de 21 länen i Sverige. Benämningen används även för de landsting som ombildats till regioner.

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

VaIN	Intraepitelial neoplasi (cellförändring) i vagina
VIN	Intraepitelial neoplasi (cellförändring) i vulva

KAPITEL 2

Mål med vårdprogrammet

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

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

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

Vårdprogrammet ska vara enkelt med tydligt fokus på handläggning. Rekommendationerna ska också vara väl avvägda mot krav på säkerhet och kostnadseffektivitet. Vårdprogrammet bygger på Socialstyrelsens rekommendationer för screening i Sverige från juni 2015.

Målet är också att ge huvudmännen vägledning i vilka förutsättningar som krävs för införandet av ett förändrat screeningsprogram. Dokumentet innehåller därmed också rekommendationer och konsekvenser för att konkret införa det screeningprogram som Socialstyrelsen föreslår samt förslag som gäller utbildningsinsatser, informationsinsatser och IT-stöd. Sådana åtgärder anges i Socialstyrelsens rekommendationer som nödvändiga för att införa screeningprogrammet. I vissa fall kräver dessa rekommendationer och förslag fortsatta ställningstaganden och eventuella beslut av landstingen, enskilt alternativt tillsammans regionalt eller nationellt.

KAPITEL 3

Socialstyrelsens samman-fattning av sin rekommendation om screening för livmoderhals-cancer med cytologi och HPV-test

Hela detta kapitel är skrivet av Socialstyrelsen och publicerat på Socialstyrelsens webbplats. Vårdprogramgruppen har GRADE-graderat det vetenskapliga underlaget som Socialstyrelsen baserar sina rekommendationer på. I övrigt är texten helt oförändrad.

Rekommendation

Hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för livmoderhalscancer med

- cellprovtagning med analys för cytologi vart tredje år till kvinnor i åldern 23–29 år (GRADE ++++[1])
- cellprovtagning med analys för HPV vart tredje år till kvinnor i åldern 30–49 år (GRADE ++++[2])samt en kompletterande analys även för cytologi för kvinnor som är cirka 41 år (GRADE +[3])
- cellprovtagning med analys för HPV vart sjunde år till kvinnor i åldern 50–64 år (GRADE +++[4]).

Motivering till rekommendation

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

[1] Konsistenta observationsstudier med starka effekter och dos-responssamband
[2] Flera RCT
[3] Expertbedömning av behov av extra säkerhet vid stor omläggning av program
[4] Flera RCT, som dock ej studerat övre åldersgräns och längre intervall; observationsstudier

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

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

Cellprov med analys för cytologi för kvinnor 23–29 år

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

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

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

Cellprov med analys för HPV för kvinnor 30–49 år

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

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

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

Cellprov med analys för HPV för kvinnor 50–64 år

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda kvinnor 50–64 år screening för livmoderhalscancer med cellprovtagning med analys för HPV. Avgörande för

rekommendationen är att, liksom för kvinnor i åldern 30–49 år, har cellprov med analys för HPV en ökad cancerförebyggande effekt i denna åldersgrupp (jämfört med primär cytologisk analys). Även här är det en förutsättning att positiva HPV-test följs upp med en cytologisk analys av eventuella cellförändringar.

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

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

Bedömningen visar på fördelar trots vissa kunskapsluckor

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

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

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

Konsekvenser

Ekonomiska konsekvenser

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

För hälso- och sjukvården kommer det rekommenderade programmet att medföra ökade kostnader på drygt 5 miljoner kronor per år, till exempel för att genomföra fler kolposkopier och behandlingar av upptäckta dysplasier. Även här är kostnadsökningen relativt liten då den

enbart motsvarar cirka 1 procent av hälso- och sjukvårdens totala kostnader för nuvarande program med efterföljande undersökningar och behandlingar.

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

Organisatoriska konsekvenser

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

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

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

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

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

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

Det rekommenderade screeningprogrammet kommer medföra att hälso- och sjukvården upptäcker fler potentiella cellförändringar som behöver följas upp med kolposkopi. Kolposkopi är en gynekologisk undersökning av misstänkta avvikelser med ett mikroskopliknande instrument. Belastningen på gynekologerna kommer därmed bli något större än tidigare, vilket kan påverka hälso- och sjukvårdens organisation.

Beskrivning av screeningprogrammet

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

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

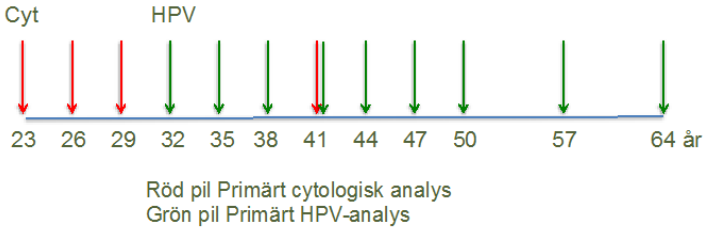
Socialstyrelsens rekommendation innebär att typen av analys för cellprovet (HPV eller cytologi) bör avgöras utifrån åldersgrupp. Det innebär att kvinnor i åldern 23–29 år bör testas med cellprov för cytologi. För hälso- och sjukvården betyder det att dessa kvinnor bör erbjudas samma testmetod som tidigare,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

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

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

Juni 2015

Figur 1. Schematisk överblick över rekommenderad provtagning



KAPITEL 4

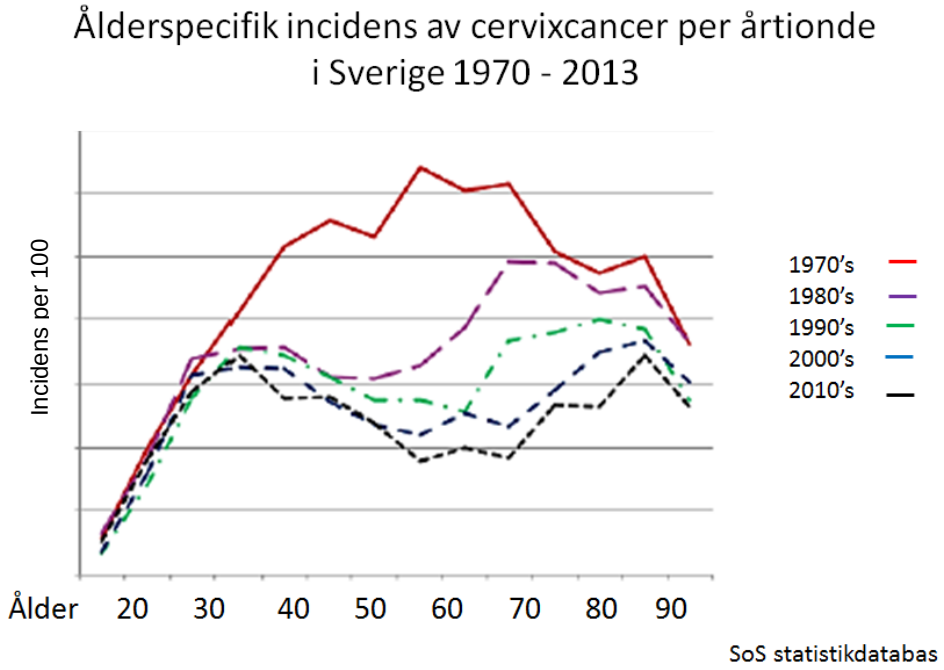
Epidemiologi

Cervixcancer är en av de vanligaste cancersjukdomarna i världen med fler än 500 000 insjuknade och 250 000 döda årligen [6]. Cervixcancer går att förebygga genom screening för upptäckt och borttagande av förstadier, men det skyddar bara dem som deltar [7]. Mer än 85 % av cancerfallen inträffar i låginkomstländer utan vare sig screening, tidig diagnostik eller effektiv behandling och dödligheten är därför hög [6]. Även i delar av Europa är incidensen och dödligheten hög [6] trots omfattande men oorganiserad cellprovtagning där deltagandet har blivit socialt snedfördelat [8].

HPV är en sexuellt överförd infektion (STI) som kan förvärvas i alla åldrar men är vanligast i åldrarna strax efter sexualdebuten med ett maximum vid 18 års ålder [9]. Flertalet HPV-infektioner läker ut, och en majoritet av befolkningen har någon gång i livet haft en HPV-infektion [9]. Infektioner som är kontinuerligt påvisbara (persistenta) kan ge cellförändringar av alla grader, vilket är vanligast från tonåren och upp till trettioårsåldern [9]. Även cellförändringarna läker oftast ut men en mindre andel utvecklas vidare till cervixcancer. Persistent HPV-infektion är så gott som alltid en förutsättning för utveckling av cervixcancer. Se också kap 5.1 Primärprevention och HPV

4.1 Organiserad screening

I Sverige började screening med cellprov för cytologi att införas 1966 och sedan 1977 finns en fungerande verksamhet i alla landsting. Den första nationella rekommendationen om screening utfärdades 1967. Socialstyrelsens nya rekommendationer 2015 ersatte riktlinjer från 1998 som hittills har legat som grund för screeningprogrammets utformning avseende testmetod, åldersgränser och intervall [10]Riktlinjer för gynekologens roll i utredning och behandling av kvinnor med förstadier till cervixcancer har senast utarbetats av SFOG:s arbetsgrupp i ämnet 2010 [11]. I Sverige sjönk incidensen och dödligheten kraftigt under de första 40 åren med screening. Incidensen har inte påverkats de senaste femton åren medan dödligheten fortfarande sjunker något ($p = 0,02$) (Pär Sparen, KI. Pers medd feb 2016). Under åren 2000–2014 nyinsjuknade i genomsnitt 460 kvinnor och 150 kvinnor avled årligen i cervixcancer [12].



4.2 Förebyggande och tidig upptäckt

Uppskattningsvis har två tredjedelar eller mer av all potentiell cancer förebyggts genom screening, och skyddseffekten vid regelbundet deltagande i cytologisk screening uppskattas till knappt 90 % och skyddet mot att dö i cervixcancer är ännu högre [13]. Otillräckligt deltagande i screening är fortfarande den viktigaste förklaringen till cervixcancer i Sverige [14].

Det är extremt ovanligt med invasiv cancer innan 23 års ålder, så det finns ingen anledning att ta screeningprov innan dess. HPV-infektion är mycket vanligt upp till trettioårsåldern, vilket medför att HPV-analys inte är praktiskt användbart som screeningtest i den gruppen. Cellprov för cytologi har en begränsad specificitet och all dysplasi hos unga kvinnor behöver inte behandlas. Vid screening från cirka 25 års ålder har man påvisat en incidensminskning av invasiv cancer i tre år efter taget prov. Tiden för den skyddande effekten av ett normalt prov ökar sedan med stigande ålder. Screening syftar främst till att förebygga cervixcancer, men hos unga kvinnor är hälsoeffekten framför allt att tumörer upptäcks i mikroinvasivt stadium vilket möjliggör fertilitetsbevarande cancerbehandling. Denna vinst ska balansera mot risken för överbehandling. Det finns en risk för framtida förtidsbörd efter framför allt större borttagande av cervixvävnad vid behandling av dysplasi. Med ökande ålder är både HPV-infektioner och cellförändringar persisterande i högre grad.

Det har visats att screeningupptäckt av cervixcancer inte innebär onödigt tidig diagnos, vilket är ett problem i andra screeningverksamheter för cancer. I stället är prognosen för definitiv bot bättre vid diagnos i tidiga stadier. Cancerfall som är screeningupptäckta, dvs. med ett cellprov taget utan symtom, har god prognos oavsett kvinnans tidigare deltagande. Detta talar emot selektion i form av att mer friska kvinnor deltagit i screening, och emot att man främst upptäcker långsamväxande tumörer [15]. Även cancer som upptäcks på grund av symtom har bättre prognos om kvinnan har deltagit i screening jämfört med symtomupptäckt cancer hos kvinnor som inte deltagit.

4.3 Kvinnor över screeningåldrarna

Cervixcancerfall hos äldre har en hög dödlighet, främst för att de upptäcks sent i sjukdomsprocessen [16]. Risken att dö av sjukdomen är också mångfaldigt högre bland kvinnor som inte har deltagit i gynekologisk cellprovskontroll (GCK) fullt ut [15]. Långtidsrisken för framtida cervixcancer bland regelbundet provtagna kvinnor minskar i åldrarna över 50 år [17]. Det finns gott vetenskapligt stöd för att kvinnor som haft flera normala prover, där det senaste provet är taget i 60 - 65-årsåldern, kan sluta med provtagning [18] .

Cellprovtagning har haft störst effekt på incidensen av skivepitelcancer och adenoskvamös cancer men en viss effekt ses även på adenocarcinom. Det har fram tills nu funnits en generation äldre kvinnor som aldrig blivit inbjudna, och dessa har stått för en hög andel av dödligheten. Kvinnor som tidigare behandlats för höggradig dysplasi (CIN 3) har en accelererande risk för insjuknande och död i cervixcancer efter 60 års ålder [19].

4.4 Kompletterande screening

Organiserad screening med individuella kallelser i rätt tid ger bäst täckning och minskar cancerincidensen mest effektivt [20]. De svenska landstingens kallelsesystem bygger på tidigare provtagning och erbjuder tid och plats till barnmorska. Provtagning utan föregående kallelse (Kompletterande screening eller Opportunistisk screening) räknas också in i programmet och även sådana prover gör att nästa kallelse skjuts fram i tiden. Genom denna kombination nås en hög täckningsgrad med jämförelsevis liten överprovtagning. Det finns en stor förståelse för vikten av att delta och mycket få kvinnor har aldrig deltagit i screening. Kvinnor kan ha många skäl att avstå från provtagning, så flera olika strategier behövs för att underlätta deltagande i rätt tid. De närmaste åren kommer en HPV-vaccinerad generation att komma upp i screeningåldrarna vilket förväntas minska dysplasiförekomsten direkt, men det kommer att dröja flera år innan vi ser effekt på cancersjukligheten.

Kunskapen om cervixcancer och dess orsaker bygger på epidemiologiska studier. För att följa utvecklingen i detalj behövs kvalitetsregister över sjuklighet, utförda prover och åtgärder. Fallserier kan beskriva den sjuklighet som inträffar i befolkningen trots screeningprogrammen, men för att bedöma effekt måste man jämföra med populationskontroller och ha likvärdig kvalitet på data. Vid analyserna behöver man också ta hänsyn till eventuell bias som kan påverka bedömningen av orsakssammanhang [21, 22].

4.5 Överföring av HPV

Den huvudsakliga smittovägen för HPV är sexuell [9]. Smitta från mor till barn finns beskriven [23], men verkar inte vara av betydelse för infektion under vuxen ålder eller risk för uppkomst av cancer [9].

Risken för smitta är mycket hög – i vissa sexuellt aktiva ungdomsgrupper kan risken för smitta med HPV16 vara så hög som 8 % varje år och en majoritet av befolkningen har någon gång under livet haft en sexuellt överförd HPV-infektion [9]. Det finns beskrivet att HPV kan överföras utan penetrerande samlag (t.ex. vid s.k. petting) [24]och en allmän rekommendation är att alla som har en livmoderhals bör låta testa sig för HPV om man blir kallad till organiserad screening för det.

Förekomsten av HPV är högst i 20-åldern [9]. I 60-årsåldern är endast cirka 5 % av den kvinnliga befolkningen HPV-positiv. Ett medeltal för förekomst av HPV i de åldrar som rekommenderas för HPV-screening i Sverige är 8,4 % [25].

Medan de flesta HPV-infektioner äger rum strax efter sexualdebuten så har cervixcancer i en oscreenad befolkning sin ålderstopp ca 35 år senare [9]. Varför ger då inte ett negativt HPV-test ett fullgott skydd mot cancer i flera decennier? Data har visat att en persisterande infektion inte alltid är påvisbar [26, 27]. Den är kontinuerligt påvisbar i minst 5 år innan uppkomst av cancer [1, 26], men det är inte säkert att den kan påvisas hela tiden från smittotillfället och framåt. En nyupptäckt HPV-infektion kan därför tänkas vara ett resultat av en smitta som skett för flera decennier sedan [9], och det är därför inte meningsfullt att försöka identifiera smittkällan. I informationen till den HPV-positiva kvinnan bör framgå att smittotillfället inte behöver ha skett i närtid, utan kan ligga långt tillbaka i tiden.

KAPITEL 5

Primärprevention

Rekommendationer

- HPV-vaccin bör ges i ett organiserat program innan sexuell debut. (GRADE ++++[5])
- Ikappvaccination bör ges upp till 18 år i ett organiserat program. (GRADE +++[6])
- Rökstopp bör rekommenderas till alla. (GRADE +++[7])
- Hälso- och sjukvården bör rekommendera att kondom bör användas med nya partners. (GRADE ++[8])

5.1 Primärprevention och HPV

Primärprevention är en förebyggande åtgärd som ska förhindra uppkomst av sjukdomar, skador och fysiska, psykiska eller sociala problem [28]. Primärprevention av cervixcancer innebär att man förhindrar uppkomst av cellförändringar och cancer genom att skydda sig mot HPV-infektion som orsakar cervixcancer. HPV-vaccin är ett exempel på primärprevention av cervixcancer eftersom vaccinet skyddar mot HPV-typer som orsakar cancer. Kondomanvändning är ett annat exempel på primärprevention. I och med att HPV överförs genom hud- och slemhinnekontakt kan kondomanvändning minska risken för infektion men inte ge ett fullgott skydd [29]. Den skyddande effekten mot HPV-infektion och -transmission av att män blivit omskurna har diskuterats i litteraturen men evidensläget är oklart.

HPV står för humant papillomvirus och det finns över 200 typer av HPV där ungefär 40 typer överförs sexuellt [30]. Infektion med HPV betraktas som en nödvändig riskfaktor för att få cervixcancer men är inte en tillräcklig orsak. Risken för att få en HPV-infektion är som högst från sena tonåren, strax efter sexualdebuten, och minskar i allmänhet med ökande ålder [31]. Den huvudsakliga bakomliggande riskfaktorn är antalet partners men även dessa partners tidigare sexuella praktik har betydelse. Rökning [32, 33] kan öka risken för persistent infektion. Rökstopp har visats förbättra utläkning av dysplasi [34, 35]. Även långvarig användning av p-piller [29, 31] ökar risken för persistent infektion. Fördelarna med användning av hormonell anti-konception anses dock uppväga nackdelarna. Det finns ingen evidens för att en HPV-infektion läker ut snabbare om användare slutar med p-piller. HPV delas in högrisk- och lågrisktyper. Högrisk-HPV är de typer som orsakar cervixcancer, som HPV 16 och 18 vilka ger upphov till ungefär 70 % av alla fall av cervixcancer. Könsvårtor orsakas av lågrisktyper som HPV 6 och 11 [36]som inte orsakar cancer. Närmare 90 % av alla HPV-infektioner är övergående och läker ut av sig själva inom två år [37].

---

[5] Randomiserade studier med kraftig effekt och god säkerhet, för både flickor och pojkar
[6] Randomiserade studier med kraftig effekt; osäkerhet om övre åldersgräns samt om nyttan av könsneutral ikappvaccination
[7] Samstämmiga observationsstudier; interventionsstudier
[8] Observationsstudier

5.2 HPV-vaccin

5.2.1 Vilka HPV-vaccin finns och vad skyddar de emot?

HPV-vaccin togs fram för att skydda mot cervixcancer och har som väntat visat sig ha förebyggande effekt också mot förstadier till andra HPV-relaterade cancrar. I dag finns det tre HPV-vaccin som är godkända för användning i både Europa och USA: Cervarix (2007), Gardasil (2006) och Gardasil 9 (2015). Gardasil 9 är ännu inte tillgängligt på marknaden i Sverige (oktober 2016). De tre vaccinen skyddar alla mot HPV-typerna 16 och 18. Gardasil skyddar även mot HPV 6 och 11 som orsakar könsvårtor men inte cancer. Gardasil 9 innehåller även skydd mot ytterligare fem HPV-typer som återfinns i cervixcancer (HPV 31, 33, 45, 52 och 58). Tillsammans med HPV 16 och 18 orsakar dessa typer 90 % av alla fall med cervixcancer [38]. HPV-vaccinen ges intramuskulärt och ett tvådosschema är rekommenderat sedan 2014 för flickor 9–13 år (Gardasil) respektive 9–14 år (Cervarix). För kvinnor över 14 års ålder och immunsupprimerade rekommenderas tre doser.

5.2.2 Hur de fungerar

Vaccinen innehåller viruslika partiklar. Dessa är virus ytproteiner, specifika för varje HPV-typ. Proteinerna ger upphov till ett skyddande antikroppssvar och kan inte ge upphov till infektion [39]. I och med att den viruslika partikeln inte är infektiös kan det vara svårt för immunförsvaret att bli fullt stimulerat. Därför innehåller dessa vaccin, liksom alla andra, ett adjuvans som stimulerar immunförsvaret att skapa ett fullgott antikroppsskydd mot HPV-infektion. Utöver att HPV-vaccinen skyddar mot olika HPV-typer skiljer sig Gardasil och Cervarix också åt i hur proteinerna framställs och vilka adjuvans de innehåller [40-42].

5.2.3 Nytta och risker

Få vaccin har följts upp så väl som HPV-vaccinen. Kliniska studier har visat att Gardasil och Cervarix har nästan 100 % effekt mot cellförändringar i livmoderhalsen som orsakas av HPV 16 och 18 [42]. Vaccinernas nytta har också kunnat påvisas i stora populationsbaserade studier från ett flertal länder [43-45]. Förutom att direkt skydda de individer som är vaccinerade, har också en indirekt effekt hos ej vaccinerade individer påvisats, s.k. flockeffekt [37, 45]. Kliniska studier visar också att vaccinen är säkra; de vanligaste rapporterade biverkningarna för Gardasil var reaktioner vid injektionsstället (77,1 %) och huvudvärk (17 %) [41]. Dessa biverkningar var måttliga i intensitet. Även allvarligare biverkningar har rapporterats efter godkännandet av vaccinet. Detta har följts upp i populationsbaserade studier där man har inte kunnat påvisa ökad risk för dessa sjukdomar i den vaccinerade befolkningen [46]. Säkerhetsprofilen för Cervarix är i stort sett densamma som för Gardasil [40]. Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA utredde 2015 de sällsynta tillstånden POTS och CRPS som misstänkta biverkningar till HPV-vaccinerna och kom fram till att det inte fanns några samband med vaccinering mot HPV [47].

KAPITEL 6

Vaccination i Sverige mot HPV

För närvarande erbjuds flickor vaccination mot HPV i skolan, årskurs 5 – 6, som en del av det svenska barnvaccinationsprogrammet. Två doser ges. De flesta landsting erbjuder dessutom fortfarande gratis vaccination med tre doser till unga kvinnor i tonåren. Folkhälsomyndigheten ska ta fram kunskapsunderlag för vaccination också av unga pojkar inom ramen för skolvaccinationsprogrammet. Detta vårdprogram föregriper inte den utredningen, men vårdprogramgruppen ställer sig positiv till vaccination av pojkar. Vaccination även av pojkar kommer att ge ett förbättrat cancerskydd för båda könen.

6.1 Det svenska vaccinationsprogrammet

6.1.1 Vaccinationsprogram och upphandling

Socialstyrelsen beslutade 2008 om allmän vaccination i skolhälsovården av flickor 10–12 år, födda 1999 eller senare [48]. En första upphandling av HPV-vaccin genomfördes av Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) under 2009 och var klar i början 2010. En långdragen överklagandeprocess innebar dock att upphandlingen slutfördes först i slutet av 2011 med vaccinet Gardasil. Då beslutades också om ikappvaccination (s.k. ”catch-up”) av flickor födda från 1993 i åldrarna 13–18 år. Vaccinationsprogrammet för flickor kunde därmed börja i januari 2012. En andra upphandling av HPV-vaccin genomfördes under 2014 med fortsatt vaccination med Gardasil fram till oktober 2017.

6.1.2 Vaccination utanför vaccinationsprogrammet

Gardasil godkändes för försäljning i Sverige oktober 2006 och Cervarix i september 2007. Från maj 2007 beslutade dåvarande Läkemedelsförmånsnämnden att Gardasil skulle ingå i läkemedelsförmånen och från mars 2008 inkluderades även Cervarix. I juni 2012 beslutade Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket att subventionen för Gardasil skulle utökas till 26 år. Cervarix ingår inte längre i läkemedelsförmånen.

6.2 Registrering av vaccinationer

6.2.1 Svevac

Sedan Gardasil började säljas i Sverige har HPV-vaccinationer registrerats i dåvarande Smittskyddsinstitutets (SMI:s) vaccinationsdatabas Svevac, som ursprungligen var ett pilotprojekt i tre landsting för registrering av vaccinationer. Registreringen av HPV-vaccinationer möjliggjordes genom att den ingick i ett forskningsprojekt för långtidsuppföljning av skyddseffekt och säkerhet för HPV-vaccination, med etiskt tillstånd från Etiska prövningsnämnden i Stockholm, där SMI var huvudman. Alla vaccinationer registrerades genom informerat samtycke från de vaccinerade. Täckningen av HPV-vaccinationer i Svevac uppskattas till åtminstone 85 % [49]

De som inte givit samtycke till registrering har registrerats anonymt. Av de registrerade HPV-vaccinationerna har andelen anonyma vaccinationer ökat från cirka 5 % under de första åren till 25 % 2012. En stor del av denna ökning beror på systematiska fel i registreringsrutinerna till databasen för vissa landsting. Andelen vaccinerade individer i Svevac som vill vara anonyma ligger sedan 2012 på 10–15 %.

Sedan vaccinationsregistrets tillkomst (se nedan) sker all registrering av HPV-vaccinationer utanför vaccinationsprogrammet (flickor 10–12 år) i Svevac. Drift och ansvar för Svevac överfördes under 2014 till Inera och SKL.

6.2.2 Vaccinationsregister

Från januari 2013 infördes genom riksdagsbeslut allmän registrering av barnvaccinationer i Sverige där Folkhälsomyndigheten är ansvarig myndighet för det s.k. vaccinationsregistret. Här registreras HPV-vaccinationer i vaccinationsprogrammet (flickor 10–12 år) från och med denna tidpunkt [50]. Registrering av vaccinationer i vaccinationsregistret är obligatoriskt, så per definition ska vaccinationsregistret omfatta alla HPV-vaccinationer fr.o.m. 2013.

6.3 Övervakning av HPV-vaccination

Dåvarande SMI presenterade 2012 en arbetsplan för övervakning av HPV-vaccination i Sverige [49]. Där anges hur utvärdering av effekterna av HPV-vaccination ska genomföras i Sverige enligt följande punkter:

1. HPV-prevalens i befolkningen
2. HPV-immunitet i befolkningen
3. Prevalens av gynekologiska cellförändringar
4. Deltagande i gynekologisk cellprovskontroll för HPV-vaccinerade kvinnor
5. HPV-typning av gynekologiska cellförändringar, särskilt CIN grad 2 och 3 och AIS
6. Incidens av livmoderhalscancer
7. HPV-typning av livmoderhalscancer
8. Incidens och HPV-typning av andra HPV-relaterade cancerformer
9. Förekomst av andra HPV-relaterade sjukdomar (t.ex. kondylom)
10. Mortalitet i livmoderhalscancer och annan HPV-relaterad sjukdom
11. Sjukhusvård och poliklinisk vård till följd av livmoderhalscancer
12. Frekvens av behandlingar av cellförändringar i cervix
13. Vaccinationstäckning
14. Åtgärder vid låg vaccinationstäckning

Arbetsplanen utformades i nära samarbete med Karolinska Institutet. Ett flertal av ovanstående punkter är genomförda i samarbete med Folkhälsomyndigheten och andra drivs som externt finansierade forskningsprojekt vid Karolinska Institutet. De olika utvärderingarna har olika tidsperspektiv beroende på hur snart efter HPV-infektion olika sjukdomstillstånd inträffar. Vaccinationstäckning och effekter på HPV-prevalens och förekomst av kondylom kan mätas väldigt snart efter att HPV-vaccinationerna har påbörjats, medan incidens och mortalitet av livmoderhalscancer kan mätas först efter ett eller flera decennier. Övriga effektmått ligger tidsmässigt däremellan. Det är också önskvärt att återkommande mäta effekterna av olika utfall vartefter nya kohorter av kvinnor vaccineras.

6.4 Utvärdering av biverkningar

Utvärdering av biverkningar nämns i Folkhälsomyndighetens övervakningsplan, men ansvaret för detta ligger hos Läkemedelsverket. Ett par epidemiologiska studier av biverkningar har hittills gjorts vid Karolinska Institutet i samarbete med Statens Seruminstitut i Danmark [51, 52]. Ingen av dessa studier har påvisat några allvarliga biverkningar av HPV-vaccination i Sverige och Danmark. Ytterligare utredningar av biverkningar har gjorts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA [53].

6.5 Vaccinationstäckning

Folkhälsomyndigheten redovisar sedan 2012 återkommande vaccinationstäckningen för olika födelsekohorter, beroende på om de ingår i vaccinationsprogrammet eller ikappvaccinationen. Vaccinationstäckningen redovisas för hela landet och per landsting [54]. Hittills har endast täckningen för minst en dos av vaccinet redovisats.

6.6 Deltagande i gynekologisk cellprovskontroll för HPV-vaccinerade kvinnor

En studie av deltagande i gynekologisk cellprovskontroll för HPV-vaccinerade kvinnor med data från NKCx [55] visar att HPV-vaccinerade kvinnor deltar i något högre utsträckning än andra kvinnor efter kallelse till gynekologisk cellprovskontroll och att detta förklaras av en genomsnittligt högre utbildning hos gruppen. De HPV-vaccinerade kvinnorna i denna studie hade alla vaccinerats innan vaccinationsprogrammet och ikappvaccinationen påbörjades 2012, och har betalat hela eller delar av marknadspriset för HPV-vaccinet (om de har fått subvention från läkemedelsförmånen). Därför behöver ytterligare uppföljningar göras av de födelsekohorter som har vaccinerats 2012 och senare.

6.7 Interaktion mellan HPV-vaccination och gynekologisk cellprovskontroll

Förutom själva deltagandet behöver också effekterna av gynekologisk cellprovskontroll studeras noga när allt fler HPV-vaccinerade kvinnor kallas till cellprov. År 2015 har kvinnor födda 1992, där omkring 1/3 är HPV-vaccinerade, kallats till gynekologisk cellprovskontroll och 2016 kallas kvinnor födda 1993, där över hälften är HPV-vaccinerade. Den förväntade effekten är en kraftigt minskad prevalens av cellförändringar hos de HPV-vaccinerade kvinnorna, vilket innebär att det positiva prediktiva värdet av screening genom gynekologisk cellprovskontroll kommer att minska i motsvarande grad som prevalensen sjunker bland de som genomgår screening. Cytologisk analys av screeningprover kommer därför att minska i värde allteftersom andelen HPV-vaccinerade kvinnor som genomgår screening ökar. Ett alternativ för att sålla ut en grupp med hög risk att utveckla förstadier till cervixcancer är därför att införa primär HPV-testning. Därför behövs forskningsstöd om det kan bli aktuellt att införa primär HPV-testning även av kvinnor under 30 år. Det finns behov av riktade epidemiologiska studier och eventuellt matematiska modellsimuleringar.

6.8 Effektivitet av HPV-vaccination i befolkningen

6.8.1 Utfall kondylom

Vid Karolinska Institutet har man genomfört studier av förekomsten av kondylom före och efter införandet av HPV-vaccination, samt studier av kondylom hos HPV-vaccinerade kvinnor jämfört med ovaccinerade. Effekten på kondylom är i sammanhanget av intresse eftersom den kan betraktas som en tidigt uppträdande indikator på vaccineffekten mot dysplasi och ännu längre fram – cancer. En första studie visade en tydlig minskning av förekomsten av kondylom hos kvinnor i åldrar som har HPV-vaccinerats, men inte hos män [56]. En uppföljande studie pågår. Andra studier har visat en kraftig minskning av kondylom hos kvinnor som har HPV-vaccinerats innan 20 års ålder och störst effekt hos de som vaccinerades innan 16 års ålder, jämfört med kvinnor som inte var HPV-vaccinerade [44], samt en ökande effekt med ökat antal doser av vaccinet [43].

6.8.2 Utfall allvarliga förstadier (CIN 2+)

En studie från Karolinska Institutet visar en kraftig minskning av förekomsten av allvarliga förstadier hos HPV-vaccinerade kvinnor jämfört med ovaccinerade, särskilt om de vaccineras innan 20 års ålder [57]. Ytterligare en studie genomförs i samarbete med Kraeftens Bekaempelse i Danmark för att undersöka effekterna av antal doser och tid mellan doserna på förekomsten av allvarliga cellförändringar.

KAPITEL 7

Screening och formella krav

Screening för cervixcancer är en del av hälso- och sjukvården. Lagar, förordningar, föreskrifter och andra bestämmelser som reglerar hälso- och sjukvård gäller också inom screening. Screeningen är en bred process som börjar med att den enskilda individen erbjuds provtagning och slutar med uppgift om huruvida hon dog i cervixcancer eller inte.

Vad gäller provtagning, laboratorieanalyser, utredning, behandling och uppföljning så har lagar och regler som främsta syfte att säkerställa ansvar, kvalitet och patientsäkerhet samt värna personlig integritet inom de olika delarna av processen. Kraven omfattar även etiska frågor. Vad gäller kallelser riktade till hela befolkningsgrupper som inte själva har sökt vård finns även krav på hantering av personuppgifter, patient- och vårddata, sekretess, jämlikhet, information, biobankning med mera. I vissa fall skiljer sig lagar och regler för offentlig respektive privat vård, till exempel LOU (lagen om offentlig upphandling).

Socialstyrelsen rekommenderar landstingen att bedriva cervixscreening och har inom ramen för statens författningssamling tidigare gett ut så kallade Allmänna råd. Sådana omfattade förutom direktiv om åldrar och intervall även förslag till organisation för att hantera kvalitet, ansvar och medicinsk säkerhet. Det senaste Allmänna rådet som gavs ut om cervixscreening var Gynekologisk cellprovskontroll – Förslag till screeningprogram SoS-rapport 1998:15. I de Allmänna råden från 1998 ges anvisningar om vilka krav som ska ställas på kallelserutiner, provtagning, uppföljning m.m. Dock anges inga formella krav vad gäller rutiner och ansvar.

Under 2004 upphörde de Allmänna råden att gälla och Socialstyrelsen har därefter istället gett ut riktlinjer. Dessa baseras framför allt på evidensbaserade råd vad gäller screeningmetod, åldrar och intervall men ger ingen vägledning om organisation vilket är ett ansvar för sjukvårdshuvudmännen. Detta innebär att huvudmännen, i praktiken de olika landstingen, har det övergripande ansvaret för att screeningprogrammen följer de formella krav som gäller all medicinsk verksamhet.

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

Tidigare fick registerhållare för kvalitetsregister ansöka om tillstånd från Datainspektionen där tillstånden reglerade informationsplikt om att personer finns i ett register, liksom hur uppgifter spärras och tillåts vara tillgängliga för tredje part, t.ex. för hantering av kallelser liksom för

forskning. I och med att personuppgiftslagen infördes krävs som huvudregel inte längre några tillstånd men den personuppgiftsansvariga ansvarar alltid själv för att hanteringen av personuppgifter är laglig.

Enskilda personer kan lämna klagomål mot hälso- och sjukvården och dess personal till Inspektionen för vård och omsorg (IVO). Vårdgivare är enligt patientsäkerhetslagen skyldiga att anmäla allvarliga vårdskador till IVO för utredning och eventuella åtgärder. Patientsäkerhetslagen innehåller också bestämmelser om skyldigheten att anmäla legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal, när det finns skälig anledning att befara att han eller hon kan utgöra en fara för patientsäkerheten. Patienter kan också anmäla missnöje med sin vård även utan att det har begåtts något formellt fel (anmälan till patientnämnd). Ansvariga för screening behöver kännedom om nya lagar, t.ex. förslaget om påföljd när uppgift om annan persons hälsotillstånd kommuniceras via internet eller sociala medier (februari 2016).

Nedan ges exempel på olika typer av formella regler som berör olika delar av screeningprocessen.

7.1 Behandling av personuppgifter inom hälso- och sjukvården

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

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

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

All åtkomst till patientuppgifter, s.k. slagningar, ska loggas. Den som skrivit en journalanteckning är ansvarig för att uppgiften är korrekt och vidimerar detta genom att signera journaluppgiften. Journaluppgifter får aldrig makuleras. När en felaktig uppgift ska rättas måste både den felaktiga och den rätta uppgiften finnas tillgänglig (den felaktiga ska vara överstruken). Uppgiften ska inkludera datum då ändringen gjordes samt uppgift om vilken person som gjort ändringen (signering).

När personuppgifter används inom kvalitetsregister (som skiljer sig från journaluppgifter bl.a. genom att det är kopior av originalhandlingar) gäller regeln att den enskilda individen kan begära att uppgifter om honom eller henne inte längre får behandlas. Redan inrapporterade data ska då utplånas så snart som möjligt. Regeringen har meddelat särskilda föreskrifter om att Socialstyrelsen får föra vissa hälsodataregister. Det nationella cancerregistret är ett exempel på ett hälsodataregister.

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

7.2 Kallelse, ombokning och spärrande av kallelse

I varje landsting finns en enhet som ansvarar för kallelser. Några landsting samarbetar kring denna funktion. I de flesta landsting tillhör kallelseverksamheten patologilaboratoriet. Kallelsekansliet är formellt ansvarigt för att kalla samtliga kvinnor i målgruppen.

7.2.1 Kallelsen

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

För att kunna boka och kalla enskilda kvinnor till provtagning krävs befolkningsdata som regelbundet uppdateras vad gäller kvinnors status (levande eller död) samt mantalsskrivningsadress. Kvinnor kan välja att deras data inte används i ett kvalitetsregister. En uppgift som inte registrerats in ska då inte gallras/makuleras utan istället markeras (flaggas) och inte överföras till ett kvalitetsregister.

7.2.2 Internetbaserade ombokningssystem

Vid användning av internetbaserade ombokningssystem via portaler där medicinska uppgifter och personuppgifter görs tillgängliga (t.ex. via den nationella portalen 1177 Vårdguidens e-tjänster, f.d. Mina vårdkontakter) krävs hög autentisering. Exempel på inloggning med hög autentisering är e-legitimation, t.ex. mobilt bank-id. Webbplatser för ombokning där enbart tider anges kräver inte detta.

7.2.3 Spärrlista

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

Landstingen har rutinen att inte skicka kallelser till kvinnor som har ett cellprov taget inom en period som motsvarar ett kallelseintervall (t.ex. senaste 36 månaderna när kallelseintervallet är 3 år), oberoende av vilket skäl som funnits för att ta provet eller vad cellprovet visat. Det är kallelseadministrationens ansvar att säkerställa att man har tillgång till morfologi- och virologidata för att enbart kalla de kvinnor som inte har prov registrerat.

7.2.4 Kvinnor med skyddade personuppgifter

Befolkningsregistret inkluderar personnummer på kvinnor med skyddad identitet men det finns ingen uppgift om adress. Kallelser kan skickas via Skatteverkets postförmedling till personer med

skyddade personuppgifter. Om inte Skatteverkets postförmedling används måste vårdgivaren säkerställa att resultatet av undersökningen kan kommuniceras till den enskilda kvinnan.

7.3 Cellprovtagning

När en barnmorska tar prov på kvinnor som fått en kallelse till GCK är hen endast provtagare. Barnmorskan har då enbart ansvar för att kontrollera identitet, för att själva provtagningen görs på ett optimalt sätt och för att säkerställa att prov och remisshandling går till laboratoriet. Journalföring av denna provtagning sker genom ifyllande av remiss, vare sig denna är i pappersform eller elektronisk. Vid den provtagande enheten ska finnas en dokumentation av att kvinnan har tagit ett prov, t.ex. besökslista. Alla relevanta uppgifter finns då dokumenterade och ytterligare journalföring är inte nödvändig. Det ska finnas skriftliga rutiner inom landstinget som reglerar ansvaret vid gynekologisk cellprovskontroll, både för att kvinnan får information om normalt svar eller provresultat som inte kräver mer utredning och för att kvinnor med avvikande prover som kräver utredning eller bevakning vid gynekologisk mottagning remitteras till sådan. Landstinget kan formellt lägga detta ansvar på barnmorskan som tagit provet, men sådan hantering blir manuell, resurskrävande, medför tidsfördröjning och risker för patientsäkerhet och rekommenderas inte.

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

7.3.1 Provtagning av utomlänskvinnor enligt patientlagen

Kvinnor har rätt till screeningundersökning var som helst i Sverige och att detta sker på ett patientsäkert sätt och med korrekt uppföljning. I avvaktan på att kallelser och uppföljning kan samordnas nationellt krävs att landstingen har säkra rutiner för att genomföra screeningundersökning, ge information om resultat och remittera vid avvikande provsvar. Enligt överenskommelse mellan landets hälso- och sjukvårdsdirektörer 2015 ska uppföljning i första hand erbjudas i det landsting där provet togs, men patienten ska kunna välja.

7.4 Analyshantering – laboratoriets ansvar

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

7.5 Svarshantering (vem får ge vilken typ av besked), remittering till vidare utredning

Formellt har verksamhetschefen ansvar för att rutiner upprättats för svarshantering och att svar hanteras av personal med formell och reell kompetens (SOFS 2004:1). Den verksamhet som avses inom gynekologisk cellprovskontroll kan variera mellan landstingen.

Generellt i sjukvården har den som ordinerat ett prov ansvar för att meddela provsvar, vilket i GCK bör delegeras till laboratoriet (eller RCC såsom i Stockholm). Detta gäller även vid

kompletterande screening och andra sammanhang när screeningremiss används. Om klinisk remiss skrivs av läkare eller barnmorska ligger ansvaret på den personen.

7.6 Tumöranmälan till Cancerregistret

Enligt Socialstyrelsens författning skall ”Tumörer och tumörliknande tillstånd” anmälas till cancerregistret [58]. Detta register bygger på inrapportering från laboratorier och kliniskt verksamma läkare till något av sex regionala register som drivs av regionala cancercentrum. För cervixdysplasi gäller följande:

CIN3 i cytologi anmäls av laboratoriet till Regionalt cancercentrum och registreras först som bevakning av “benign precancerös förändring”. Om anmälan av CIN3 eller cervixcancer i PAD inkommer inom 365 dagar ändras bevakningsposten och PAD-diagnosen läggs in, men med det cytologiska provets datum som datum för anmälan. Om ingen uppföljande diagnos av CIN3 eller cancer registreras CIN3 i cytologi permanent, men separat från CIN3 i PAD. Klinisk tumöranmälan sker inte för cytologiska förändringar.

CIN3 i PAD kräver alltid dubbelanmälan, liksom cancerdiagnoserna. Det betyder att en anmälan ska komma från laboratoriet och en klinisk anmälan från den kliniskt ansvariga läkaren, som skrev remissen och skickade preparatet till laboratoriet. Om anmälan bara inkommer från endera parten efterforskas den anmälan som saknas.

Datering av “canceranmälan” ska motsvara första provtagnings/operations-datum.

En diagnos registreras bara en gång i cancerregistret. Ex. vid recidiv av CIN3 eller cervixcancer registreras inte samma diagnos två gånger även om anmälan skickas in. Om CIN3 åtföljs av cervixcancer registreras båda diagnoserna under förutsättning att det förflutit mer än 365 dagar mellan provtagningarna.

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

1 jan 2017 ändras RCC:s registreringsbeskrivning. Då gäller det som här är beskrivet för CIN3 också för HSIL (PAD) och HSILcyt (cytologi).

7.7 Uppföljning av tidigare behandlade kvinnor

Ansvar för kontroll av att dysplasi är fullständigt behandlad ligger hos den behandlande läkaren. När uppföljningen visar att kvinnan är fri från dysplasi finns det IT-stöd för att låta den ansvariga läkaren remittera dessa kvinnor till regelbunden cellprovtagning inom screeningverksamheten, men med ett annat intervall och även omfattande andra åldrar än inom GCK (Kontrollfil efter behandling).

Det nya screeningprogrammet innefattar uppföljning av vissa avvikelser först efter flera år. Om en kvinna flyttar över en landstingsgräns måste sådan uppföljning kunna ske med god patientsäkerhet. Detta förutsätter att uppgift om hennes tidigare provtagning kan överföras över landstingsgränser. Sådan överföring sker i enlighet med bestämmelserna om sammanhållen journalföring som regleras av patientdatalagen (2008:355). För att ta del av personuppgifter inom sammanhållen journalföring krävs patientens/personens samtycke. Samtycke kan lämnas i förväg och vara generellt för en vårdprocess, över landstingsgränser. Samtycke för sammanhållen

journalföring för gynekologisk cellprovskontroll bör inhämtas av barnmorska vid provtagningen enligt rutinen som används för biobankning.

7.8 Övriga formella krav

Diskrimineringslagen reglerar frågor som rör provtagning av funktionsnedsatta. För att möta lagens krav måste varje landsting säkerställa att det finns vårdgivare som har de hjälpmedel som krävs för att undersöka t.ex. kvinnor som kan behöva lift för att komma från rullstol till gynstol.

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

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

KAPITEL 8

Kallelse till gynekologisk cellprovskontroll

Rekommendationer

- Den nationella kallelsen och informationsmaterialet bör användas. (GRADE ++++[9])
- Kallelsen bör innehålla förbokad tid och plats som enkelt kan bokas om via internet och telefon. (GRADE ++++[10])
- Kvinnor i Kontrollfil HPV bör få en särskilt utformad kallelse

8.1 Kallelsens utformning

Sveriges kommuner och landsting (SKL) har tagit fram ett generiskt underlag till kallelse för screening. Det omfattande utvecklingsarbetet utgick från ett brukarperspektiv. Förarbetet visade att kvinnor inte vill bli ”inbjudna” utan vill att det framgår att det rör sig om en kallelse, helst redan på kuvertet, så att det kan skiljas från reklam. Förarbetet visade också att landstingen kan vinna på igenkänningseffekten – kvinnor bör känna igen utseendet från kallelsen till cellprovskontroll när de senare kallas till mammografiscreening.

Det generiska underlaget omfattar kallelse, svarsbrev, frågor och svar, förinformation inför första undersökningen samt kuvert. Texter uppdaterade för detta screeningprogram finns på RCC i samverkans webbplats http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/kallelsepaket/. Effekten av den nationella kallelsen undersöktes i en randomiserad studie i Stockholm. Deltagandet var 11 % högre bland de som fick den nya kallelsen jämfört med de som fick den sedvanliga. I den yngsta åldersgruppen under 30 var skillnaden hela 21 % [59].

Den nationella kallelsen och informationsmaterialet bör användas.

En nationell ”språklapp” med kortfattad basal information på flera språk tas fram och kan med fördel biläggas den fullständiga kallelsen.

Kallelsen bör innehålla följande uppgifter [60]:

- bestämt datum
- bestämd tid
- bestämd plats/barnmorskemottagning.

Den bör vidare innehålla information om:

- av- och ombokningsmöjligheter
- eventuell kostnad för besöket
- länk till fördjupad information på internet

[9] Randomiserad studie med kraftig effekt
[10] Samstämmiga observationsstudier med kraftig effekt

- syftet med provtagningen
- hur provet tas
- biobankning av provet och sammanhållen journalföring för GCK, samt kvinnans rätt att samtycka och avstå ifrån att samtycka till detta
- att uppgifterna sparas i kvalitetsregister och hur kvinnan kan säga nej till detta.

Kallelsen bör även innehålla en länk till information på olika språk.

Det bör framgå hur kvinnan ska gå till väga vid

- förhinder
- menstruation
- graviditet
- önskan om preventivmedel/rådgivning
- funktionsnedsättning
- andra skäl att behöva mer tid vid provtagningen.
- Kvinnor i Kontrollfil HPV bör få den särskilt utformad kallelsen som poängterar vikten av att delta för att identifiera kvarstående HPV-infektion.

8.2 Utskick av kallelsen

Kallelsen bör skickas till kvinnans folkbokföringsadress. När kallelser kommer i retur kan det ha flera orsaker, till exempel att befolkningsuppgifterna i kallelsesystemet inte har uppdaterats. Kallelser som kommer i retur till kallelseorganisationen bör föranleda att tiden avbokas och en ny kallelse sänds ut inom en månad. Om även denna kommer i retur kallas kvinnan återigen efter ett år.

Årliga omkallelser är en enkel och effektiv åtgärd som leder till att kvinnor deltar flera år efter att de uteblivit första gången [61]

Årliga omkallelser skickas ut så länge kvinnan:

- inte tagit cellprov
- inte gjort ett HPV-självtest när sådant erbjudits enligt vårdprogrammet
- inte förts upp på s.k. spärrlista p.g.a. total hysterektomi eller hennes egen begäran.

8.3 Ombokning och avbokning

Möjligheten till av- och ombokning vid screening finns i flera landsting för de invånare som har tillgång till 1177 Vårdguidens e-tjänster (tidigare: Mina vårdkontakter). Andelen invånare som har konto i 1177 Vårdguidens e-tjänster och andelen invånare som har e-legitimation eller mobilt bank-ID ger inte tillgänglighet för alla, om inloggning ska ske på vanligt sätt för invånartjänster, med stark autentisering. 22 % saknar möjlighet att legitimera sig på nätet[62].

I Västra Götalandsregionen med god tillgång till telefon och internetombokning bokar 40 % av kvinnorna om sin tid. 82 % av ombokningarna sker via webben. Att boka om sin tid bör vara så enkelt som möjligt med hänsyn taget till säker hantering av personuppgifter. Möjlighet till av- och ombokning av tid och plats bör erbjudas via webben med en kod som inte kräver föranmält konto eller e-legitimation.

Ombokningsbara tider bör erbjudas vid så varierade tider som möjligt. Det bör erbjudas provtagning utanför kontorstid vid någon mottagning inom rimligt avstånd från kvinnans folkbokföringsadress. 1/3 av alla tider bör lämnas fria för ombokning.

Kvinnan bör erbjudas sms-påminnelse. Via ombokningstjänsten på internet kan kvinnan få möjlighet att välja om hon vill ha sms-påminnelse och då registrera ett mobilnummer som gäller vid bokat tillfälle.

KAPITEL 9

Screeningpopulation – Vilka ska kallas och när?

Rekommendationer

Kvinnor som är folkbokförda i Sverige kallas till gynekologisk cellprovskontroll (GCK) från 23 års ålder +/- 3 månader (60, 61). De inbjuds till:

- cellprovtagning med analys för cytologi vart tredje år i åldern 23–29 år (GRADE ++++[11])
- cellprovtagning med analys för HPV vart tredje år i åldern 30–49 år (GRADE ++++[12])
  – med undantag för första provtagningen efter 40 års ålder där cellprovtagning tas med analys för cytologi och HPV (GRADE +[13])
- cellprovtagning med analys för HPV vart sjunde år i åldern 50–64 år när kvinnor i den tidigare screeningomgången blivit analyserade för HPV. Kallelser bör sålunda avslutas först efter att ett normalt screeningprov har tagits vid minst 64 års ålder. (GRADE +++[14]).
- Som en övergångsåtgärd, tills alla kvinnor 50 - 64 år har blivit erbjudna HPV-screening i den tidigare screeningomgången, kallas dessa kvinnor fem år efter föregående prov. Denna övergångsåtgärd behöver kvarstå fem år efter införandet av vårdprogrammet.

Idealt utgår kallelser vid åldrarna 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 57, 64 +/- 3 månader för respektive ålder. Alla kvinnor bör ha fått kallelse efter 63 års ålder. Det sista provet kan då vara taget mellan 64 och 70 års ålder, beroende på när det föregående provet togs. Kallelserna avslutas vid 70 års ålder. Kvinnor som lämnat prov vid 48 års ålder bör kallas nästa gång vid 51 och kvinnor som lämnat prov vid 49 års ålder bör sedan kallas vid 52. För att undvika hög belastning inom verksamheten vid övergång till nya kallelseintervall kan kallelser för åldersgrupperna över 60 - 64 (beroende av landstingets tidigare övre åldersgräns för screening), som annars riskerar att kallas samtidigt, spridas ut över en treårsperiod.

Tidsintervallet för kallelser till kvinnor som tidigare tagit prov utgår från tidigare taget cellprov, oavsett vilken analys som gjorts, eller självtest för HPV. Med cellprov menas exfoliativt prov från cervix eller vagina som analyserats för HPV, cytologi eller båda. För beräkning av kallelseintervall används datumet då det tidigare provet inregistrerades på laboratoriet. Prov som ej är bedömbara (SNOMED M09010 (Cytologi) eller M09024 (HPV)) ska inte utgöra underlag för nästa screeningkallelse.

Socialstyrelsens rekommendation om 7 års intervall mellan screeningtillfällen för kvinnor över 50 år bygger på det höga negativa prediktiva värdet hos HPV-analys. Cytologiska prov ger inte denna säkerhet. Därför kan 7 års intervall genomföras först när kvinnor deltagit i en

[11] Konsistenta observationsstudier med starka effekter och dos-responssamband
[12] Flera RCT
[13] Expertbedömning av behov av extra sökerhet vid stor omläggning av program
[14] Flera RCT, som dock ej studerat övre åldersgräns och längre intervall; Observationsstudier

screeningomgång där HPV-analys görs. Under en övergångstid kommer intervallet från föregående prov därför behöva vara 5 år. Denna övergångstid från tidpunkt då detta vårdprogram införs i ett landsting kommer då att vara lång som ett screeningintervall, d.v.s. 5 år.

Kvinnor definieras som personer med jämn näst sista siffra i personnumret.

De kvinnor som inte tagit cellprov inom rekommenderat intervall bör få en ny kallelse årligen.

Alla kvinnor som är eller har varit sexuellt aktiva bör ta cellprov oavsett sexuell praktik.

9.1 Kvinnor som kan avstå från att ta cellprov

Kvinnor som aldrig haft sex kan avstå från cellprovtagning (GRADE +++[15]). Här definieras ”ha sex” som varje beröring eller kontakt med könet av en annan person i sexuellt syfte, alltså inte endast penetrerande sex. När dessa kvinnor avstår från provtagning kommer även de att få en ny kallelse efter ett år.

9.2 Kvinnor som ska exkluderas

Kallelsesystemen bör innehålla spärrlista där kod för någon av de två orsakerna till exkludering framgår. Spärrlista bör exporteras tillsammans med övriga kallelsedata till Nationella kvalitetsregistret för nationella jämförelser och kvalitetssäkringsändamål.

- Egen begäran. Kvinnor som skriftligen avböjer kallelser ska markeras i kallelsesystemet under 10 år och få en bekräftelse per brev. En s.k. spärrlista i kallelsesystemet bör upprättas. Efter 10 år bör en förfrågan skickas till kvinnan om hon åter önskar att bli kallad till screening eller ej.
- Kvinnor som genomgått strålbehandling istället för hysterektomi pga cervixcancer utgör här en särskild liten grupp. Cellprovtagning är inte meningsfull, och kvinnan bör med hjälp av behandlande läkare anmäla till kallelsekansliet att hon ska exkluderas från kallelser. Lokal rutin får upprättas för detta.
- Kvinnor som genomgått total hysterektomi (GRADE +++16) bör exkluderas. Utgallringen bör företrädesvis ske genom att direktinformation från kvalitetsregister, t.ex. Gynopregistret, går till respektive kallelseenhet. En skriftlig rutin bör finnas för kvinnor som genomgått hysterektomi och som eventuellt ska bli exkluderade från kallelsesystemet. Om kvinnan själv uppger att hon är hysterektomerad bör en särskild blankett fyllas i av barnmorska eller läkare och skickas till kallelsekansliet enligt upprättad rutin. Kvinnor som hysterektomeras och har PAD-diagnosticerad höggradig dysplasi vid ingreppet eller i anamnesen följs upp på gynekologisk mottagning 5 år efter hysterektomi enligt särskild rutin, men exkluderas ur GCK Se kapitel Kapitel 17
- Uppföljning efter dysplasibehandling.

[15] Konsistenta observationsstudier

9.3 Kvinnor med skyddad identitet

Kvinnor med skyddad identitet bör kallas via Skatteverket. Kvinnan behöver boka tid eftersom förbokad tid till specifik mottagning inte kan ges. Även svaret till kvinnan skickas via Skatteverket. En skriftlig rutin för detta bör finnas på kallelseenheten.

9.4 Bostadslösa

Kompletterande screening är särskilt viktig för bostadslösa. Klinisk remiss bör användas så att svaret kommer till provtagaren. Provtagande läkare eller barnmorska ansvarar för att provtagningen dokumenteras i journalen samt att provsvaret når kvinnan och att eventuell uppföljning erbjuds.

9.5 Kvinnor med funktionshinder

Kvinnor med psykiskt eller fysiskt funktionshinder bör vid behov kunna erbjudas längre provtagningstid och hjälpmedel, t.ex. lift, i närområdet.

9.6 Graviditet

Screening med cellprov kan ske under graviditet (fr.o.m. 23 års ålder) eller puerperium men bör i första hand tas under graviditet. I samband med första besöket på mödrahälsovården bör barnmorskan undersöka när senaste cellprov tagits. De kvinnor som inte lämnat cellprov på 2,5 år eller mer, bör erbjudas att ta ett cellprov. Cellprov för screening bör helst tas före 15:e graviditetsveckan, men kan erbjudas även senare i graviditeten. I de fall då man av någon anledning väntar med provtagning till efter graviditeten bör sådant planeras in men det bör ha gått minst 8 veckor efter förlossningen vid provtagningstillfället. På cellprovsremissen ska det tydligt framgå att kvinnan är gravid eftersom dessa prov ska handläggas skyndsamt på laboratoriet.

9.7 Personer som bytt juridiskt kön

Transpersoner som bytt juridiskt kön men inte genomgått kirurgisk korrigering av genitala och som därför har livmodertappen kvar bör erbjudas kallelse. Information och rekommendation om screening bör ges av den klinik som utreder könsdysforin. Cellprovtagningen bör i första hand ske via en gynekologisk mottagning då tekniska svårigheter kan föreligga, bl.a. p.g.a. pågående testosteronbehandling.

9.8 Kompletterande screening

Provtagning med cellprov bör erbjudas alla kvinnor som söker på en kvinnoklinik, gynmottagning eller barnmorskemottagning (i samband med till exempel abort, preventivmedelsrådgivning, graviditet och annan gynekologisk undersökning) och som inte har tagit prov tidigare i tillräcklig omfattning samt till kvinnor som inom 6 månader ska kallas för ny cellprovtagning inom den organiserade screeningen, GCK. En rutin för hanteringen av screeningprover utan kallelse bör upprättas så att provtagaren inte blir ansvarig för vidare svarshantering.

9.9 Opportunistisk cellprovtagning

Opportunistisk cellprovtagning, d.v.s. prov taget utan indikation på kvinnans eller provtagarens initiativ vid besök inom hälso- och sjukvården, bör begränsas för att undvika resurskrävande överprovtagning. Socialstyrelsen rekommenderar att alla svenska kvinnor kallas till rutinmässig cellprovskontroll. Det innebär totalt 12 cellprover per kvinna om hon deltar vid samtliga tillfällen. Tätare screening av symtomfria kvinnor utan tidigare dysplasi ger inget ytterligare skydd [63].

KAPITEL 10

Åtgärder för att underlätta och stimulera deltagande

Rekommendationer

- Kvinnorna bör kallas utifrån befolkningsregister, och landstingen/regionerna bör samordna kallelser alternativt dela information om underlaget för kallelser..
- Kallelsen bör innehålla förbokad tid och plats (GRADE ++++[16]) som enkelt kan bokas om via internet och telefon. (GRADE +++[17]). Stor variation av ombokningstider bör finnas. Sms-påminnelse bör erbjudas.
- Kompletterande screening bör erbjudas vid besök hos barnmorska och gynekolog av annan anledning. (GRADE +++[18])
- Kvinnor som uteblir bör få årliga påminnelser (omkallelser). (GRADE ++++[19])
- Kvinnor som inte deltagit under lång tid bör kontaktas på telefon och erbjudas hjälp att boka tid och per brev erbjudas självtest för HPV. (GRADE ++++[20])
- Inom varje landsting bör områden med lågt deltagande identifieras. Hindren för deltagande bör analyseras och riktade insatser genomföras och utvärderas. (GRADE ++[21])

10.1 Bakgrund

Den överlägset viktigaste förutsättningen för ett framgångsrikt screeningprogram är att nå målgruppen. Att inte delta i screeningen är den största riskfaktorn för att drabbas av cervixcancer framför allt i avancerad form [14, 64-66]. Att underlätta deltagandet är därmed avgörande och också viktigt för att uppnå jämlik vård. Samtidigt är det viktigt att värna om varje individs fria vilja att besluta om hon vill delta i screeningen, ett beslut som bör vara grundat på ett informerat val [67, 68].

10.2 Att underlätta deltagande i gynekologisk cellprovskontroll

För att underlätta deltagande i rätt tid behövs många olika strategier, eftersom orsakerna till varför kvinnor avstår att delta varierar stort. Både praktiska hinder som tidsbrist, svårigheter med

[16] Konsistenta observationsstudier med stark effekt
[17] Konsistenta observationsstudier
[18] Konsistenta observationsstudier
[19] Konsistenta observationsstudier med stark effekt
[20] RCT beträffande självprovtagning för HPV för uteblivare
[21] Observationsstudier

passande tid för provtagning och emotionella hinder gör att kvinnor uteblir från cellprovtagning [69, 70].

Samtliga landsting kallar till gynekologisk cellprovskontroll utifrån befolkningsregistret för att nå hela målgruppen. En lösning där uppgifter om kallelser, provtagning och relevanta provresultat går att dela nationellt är angeläget ur patientsäkerhetsperspektiv. Detta skulle också underlätta för kvinnor att delta genom att få sitt prov taget i ett annat landsting än hemlandstinget.

Kallelse med förbokad tid och plats gör att fler kvinnor deltar [60]. Många kvinnor behöver dock boka om tiden och platsen, vilket enkelt bör kunna göras via internet och telefon. Om det finns *ett varierat utbud av ombokningstider* har fler möjlighet att delta. Med sms-påminnelse är det lättare att komma ihåg tiden för provtagning.

Kompletterade screening (se termlista) som erbjuds i ett annat sammanhang hos barnmorska eller gynekolog underlättar deltagandet för kvinnan oavsett om hon tidigare avstått av praktiska eller emotionella skäl [71-73]. Redan vid bokningen av besöket bör cellprovtagning planeras om det är aktuellt.

Påminnelser ökar deltagandet när kvinnan uteblivit från screeningen [74, 75]. Av kvinnor som har uteblivit fyra år i rad kommer hela 20 % inom 90 dagar efter att ha fått den femte årliga påminnelsen [61].

Att ringa kvinnor som inte deltagit under lång tid och erbjuda hjälp att boka tid för provtagning ökar deltagandet [75, 76]. Barnmorskor bör ringa upp kvinnor som trots inbjudan har uteblivit under ett screeningintervall + 3 år. Detta innebär efter 6 år för kvinnor 55 år och yngre och efter 10 år för kvinnor över 55. Om kvinnor som uteblivit erbjuds självtest för HPV kan praktiska och personliga hinder övervinnas för att delta regelbundet i screeningen [77-85]. Utskick bör göras när kvinnor inte har deltagit under ett screeningintervall + 4 år. Dessa kvinnor har avstått från cellprovtagning trots flera erbjudande. De har också en hög prevalens HSILcyt vid positiv HPV-analys och bör då kallas direkt till kolposkopi, utan triage.

En nationell studie [9] har visat att utlandsfödda (utanför de nordiska länderna och västeuropa) har ett lägre deltagande i GCK. I en studie från Stockholm [66]hade utlandsfödda samma deltagande som svenska kvinnor medan däremot socioekonomiskt status var en faktor som påverkade deltagandet negativt. Troligen har socioekonomiska faktorer större betydelse i storstäder än i glesbygd och det omvända gäller för födelseland där deltagandet är lägre framför allt i glesbygdsområden. Kvinnor med låg socioekonomisk status har ett lågt deltagande [86]. Ta med en vän-kampanjen i Nordöstra Göteborg var ett framgångsrikt projekt där man engagerade personer med samma kulturella bakgrund och modersmål som målgruppen [87]. http://www.angeredsnarsjukhus.se/upload/Angereds%20n%C3%A4rsjukhus/TaMedEnV%C3%A4n_Slutrapport.pdf

KAPITEL 11

Provtagning av cellprov för cytologi och HPV

Rekommendationer

- Cellproverna inom GCK bör tas av barnmorskor inom ramen för mödrahälsovårdens uppdrag.
- Provtagaren bör ha goda insikter inom området. (Kunskapsmål för barnmorskor redovisas i Kapitel 22.)
- Provtagaren bör på ett tryggt och tydligt sätt kunna kommunicera om HPV-infektioner, cellförändringar och cervixcancer samt GCK och rutiner vid eventuella avvikelser.
- Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör vätskebaserad metod användas. Självtest för HPV bör inte användas som primär screeningmetod.
- Provtagaren bör vara väl förtrogen med tekniken vid provtagning och använda provtagningsverktygen enligt anvisningar.
- Goda hygienrutiner bör eftersträvas för att minimera risken för kontamination. Provtagaren bör ha engångshandskar på båda händerna. Provtagningsmaterial bör inte i något led hanteras utan handskar.
- Tvåportionsprov från portioytan och cervixkanalen bör användas vilket innebär att provtagning under portio (bakre fornix) inte rekommenderas.
- Självhållande spekulum bör användas.
- Självprovtagning med HPV-test bör användas som alternativt erbjudande till kvinnor som under lång tid ej deltagit i GCK.
- Nationella cellprovsremisserna bör användas. (Se kapitel 12.2 Cytologisk diagnostik samt bilaga 2.) Elektroniska remisser rekommenderas.
- Om kvinnan är gravid ska detta tydligt framgå av remissen så att provet kan hanteras skyndsamt på laboratoriet.
- Proverna bör skickas till provmottagning vid laboratoriet som där avgör vilken/vilka analyser som ska göras (cytologi och/eller HPV)

11.1 Organisation

I de flesta länder med screening tas prover vid allmänläkarmottagningar. I Sverige har barnmorskor tagit proverna i GCK sedan 1960-talet. Detta är kostnadseffektivt och innebär erfarenhetsmässigt prover av god kvalitet.

Vätskebaserad cytologi reducerar andelen obedömbara prover och möjliggör reflextest av provet utan att kvinnan behöver återkallas för att lämna ett nytt prov. HPV-analys är möjligen något mindre känslig för provtagningsteknik än cytologisk analys, men god provkvalitet är fortfarande av mycket stor vikt eftersom många prover kommer att följas upp med reflexcytologi. En tredjedel av alla prover kommer även i fortsättningen att analyseras primärt för cytologi.

Elektronisk remiss ökar säkerhet, minskar arbetsbelastning och ger möjlighet till direktöverföring av information till det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx).

11.2 Bemötande

Deltagande kvinnor ska bemötas med respekt och lyhördhet. Provtagaren bör ta hänsyn till kvinnors tidigare upplevelser och erfarenheter som kan påverka deltagande i provtagning och informera om att deltagandet är frivilligt.

Alla kvinnor bör få kort information om varför provtagningen görs och hur det går till, att de får ett svarsbrev, den beräknade svarstiden, betydelsen av avvikande provsvar (vi letar i första hand efter förstadier), rutiner vid eventuellt avvikande provsvar samt att mer information, även på olika språk, finns på 1177.se. Kvinnor som har frågor bör i möjligaste mån få svar men även råd om vart de kan vända sig vid oklarheter.

Kvinnan ska tillfrågas om hon samtycker till att provet sparas i biobank och att vårdgivare som deltar i hennes vård får ta del av hennes samlade uppgifter inom gynekologisk cellprovskontroll (sammanhållen journalföring).

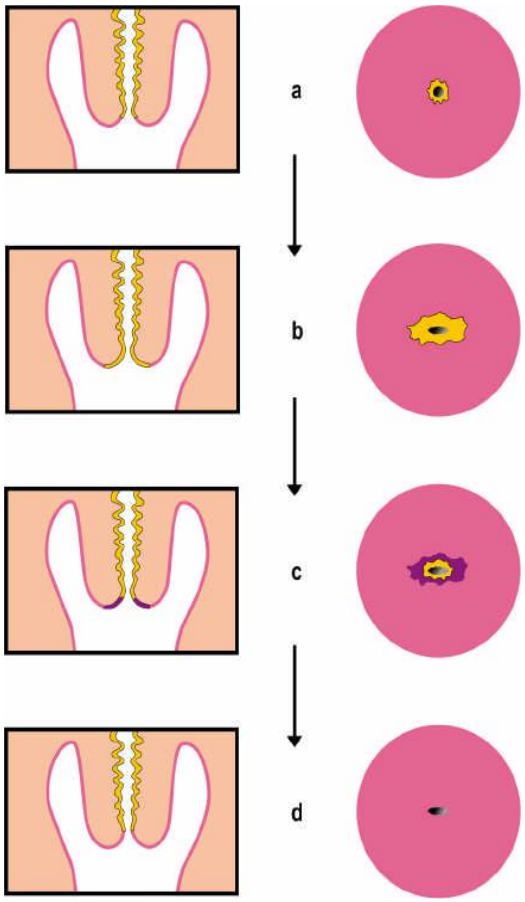
Kvinnor med funktionshinder bör erbjudas provtagning i lämplig lokal i de fall detta inte kan tillgodoses på den enskilda mottagningen.

11.3 Utbildning och fortbildning av provtagare

Kunskaper om HPV, cellförändringar, cervixcancer, screeningprogrammet samt vikten av att följa vårdprogrammet vid avvikelser måste finnas hos barnmorskor, läkare och sjuksköterskor som i sin tjänst arbetar med olika uppgifter i vårdkedjan. Utbildning i provtagningsteknik samt regelbunden återkoppling avseende andelen *Ej bedömbart prov* samt andelen prover där *Endocervikala celler saknas* är av stort värde för att de gynekologiska cellproverna ska vara av så god kvalitet som möjligt. Vårdgivaren ansvarar för att personalen får grundläggande utbildning, möjlighet att träna provtagning under uppsikt av en erfaren provtagare samt regelbunden återkoppling och fortbildning.

11.4 Livmodertappens anatomi

För att uppnå god provkvalitet krävs att proven är tagna från rätt ställe, transformationszonen, det område där i stort sett alla cellförändringar utvecklas. Figur 2 och 3 visar transformationszonens utveckling under kvinnans liv.



Figur 2 a–d
Källa: Ferency, 1994

Figur 3 a–d

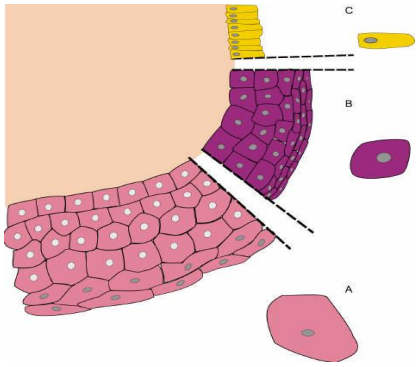
Figur 2 visar transformationszonens utveckling i ett längdsnitt av livmodertappen:

a. Livmodertappen är helt täckt av skivepitel, kanalen och kryptorna är täckta av körtelcellepitel. Den ursprungliga gränsen mellan epitelen, den så kallade ”squamo-columnar junction” (SCJ) är belägen vid yttre modermunnen. Typisk bild hos prepubertala flickor.
b. Ektopi, körtelcellsepitel har migrerat utåt och SCJ är belägen ute på livmodertappens yta. Typisk bild efter pubertet och hos yngre kvinnor. Ektopin blir ofta större i samband med graviditet och vid intag av kombinerade p-piller.
c. Körtelcellsepitelet på livmodertappens yta är ersatt av metaplastiskt skivepitel. Detta område benämns transformationszonen (TZ).
d. Transformationszonen är helt ”mogen” och täckt av skivepitel. SCJ förflyttas allt längre in och är belägen inne i livmoderhalskanalen framför allt hos postmenopausala kvinnor. Detta kan ses tidigare i livet bl.a. vid bruk av gestagena preventivmetoder.

Figur 3 visar transformationszonens motsvarande utveckling från livmodertappens yta:

a. Omogen livmodertapp, SCJ ses vid yttre modermunnen.
b. Ektopi. Viktigt att få med celler från hela ektopin och fr.a. nära SCJ.
c. Hela TZ synlig, SCJ är synlig. Viktigt att få med celler från hela TZ.
d. Fullt mogen livmodertapp, SCJ inne i livmoderhalskanalen. Viktigt att få med celler uppifrån kanalen.

Figur 4 visar de celltyper som kan förekomma. Om alla tre celltyperna finns ska de också finnas med i ett optimalt taget prov.



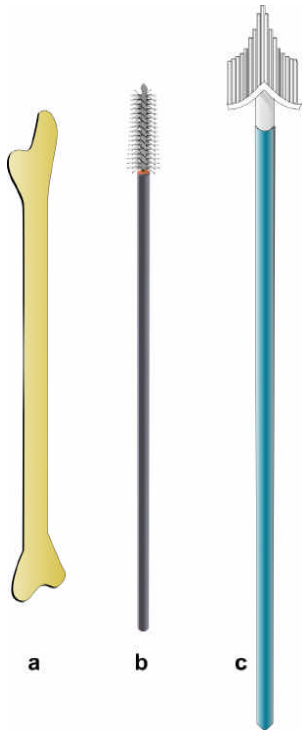
Figur 4. A: skivepitel **B**: metaplastiska celler **C**: körtelceller

För att kunna ta bra prover är det viktigt att kunna se livmodertappen bra. Självhållande spekulum bör användas (figur 4).

Figur 5. Livmodertappen sedd genom självhållande spekulum

Olika storlekar på spekulum bör finnas. Ibland kan en avklippt kondom runt spekulumet hålla undan slidväggar och göra en avgörande skillnad för överblicken av livmodertappen. Provtagning ska inte ske i blindo. Provtagaren ska se portioytan och yttre modermunnen. Rutinmässig användning av gel rekommenderas inte då det kan sätta igen filtret i prepareringsmaskinen. I vissa fall kan det ändå behövas men bör då endast användas sparsamt och på undersidan av spekulumet.

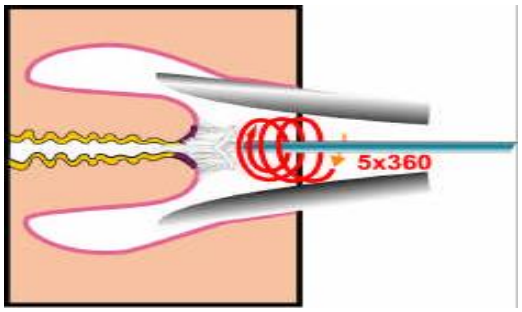
11.5 Provtagningsverktyg och teknik



Figur 6. Rekommenderade provtagningsverktyg

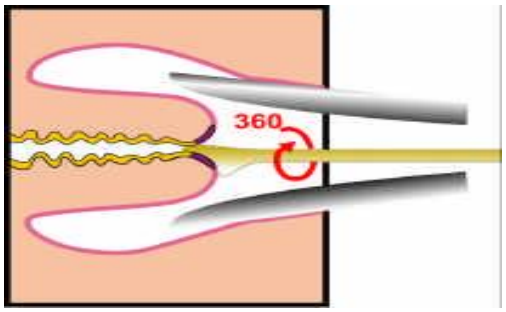
a Ayres spatel i plast (med Ayre-pole underst, aylesbury-pole överst) + **b** Cytobrush® **c** Cervex-Brush®

Cytologprov bör tas före all annan undersökning. Cervex-Brush® är en metod som ofta rekommenderas vid vätskebaserad metod, men Ayres spatel i plast i kombination med Cytobrush® är ett likvärdigt alternativ. Verktygen ska snabbt föras ned i vätskan enligt metodens bruksanvisning. Penseln eller spateln och borsten vispas kraftigt i burken för att uppfångade celler ska lossna, och penseln och borsten ska pressas och roteras mot burkens vägg (Thinprep®). Alternativt ska den löstagbara delen av provtagningsverktyget snabbt släppas ned i vätskan (Surepath®). Nedan visas hur tillverkaren rekommenderar att provtagningsverktygen ska användas, däremot har olika varianter av användning av redskapen inte kontrollerats i studier.



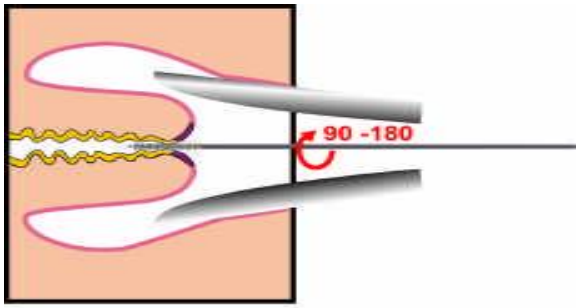
Figur 7. Cervex-Brush®

Borstens spröt anpassar sig efter de flesta livmodertappar och fångar både exo- och endocervikala celler samtidigt. De centrala spröten förs in kanalen med ett lätt tryck och de laterala spröten breder ut sig över ytan. Borsten vrids 5 varv medurs (5 x 360º) mellan tummen och pekfingret.



Figur 8. Ayres spatel i plast

Spetsen av spateln förs in i yttre modermunnen. Hela portios yta skrapas av med ett lätt tryck (1 x 360º). Handgreppet behöver bytas minst en gång.



Figur 9. Cytobrush®

Borsten förs in (till ca två tredjedelar eller där spatelns omfång slutade) i kanalen och roteras sedan försiktigt 90–180º. Särskilt lämplig vid cellprovtagning efter menopaus, ingrepp på cervix och vid uppföljning av körtelcellförändring.

Figurerna ovan är publicerade med tillstånd [88, 89].

11.6 Faktorer vid provtagning som kan påverka diagnostiken

Vid klinisk, eller anamnestisk, misstanke om cervixcancer eller annan sjukdom som uppmärksammas i samband med GCK bör kvinnan snarast remitteras till läkare för vidare utredning. Finns misstanke om STI bör provtagning erbjudas och hanteras enligt lokal rutin. Eventuella STI-prover tas efter cellprovet.

Menstruation: Screeningprover bör tas vid ett tillfälle då patienten inte har mens. För kliniskt bruk kan noteras att vätskebaserad cytologi kan vara bedömbar trots smärre blodtillblandning.

Graviditet utgör ingen kontraindikation för provtagning.

11.7 Kvalitetsindikatorer

Prov från rätt plats: Andel prover där endocervikala celler saknas vid cytologisk analys.

Provets kvalitet: Andel icke bedömbara prover. Redovisas separat för HPV-analys och cytologisk analys.

Observera att båda dessa parametrar kan, förutom att vara ett mått på provtagarens förmåga att ta bra prover från rätt plats, även påverkas av känsligheten i den cytologiska diagnostiken på det enskilda laboratoriet samt av hur överföring av cellerna från provtagningsverktygen till LBC-vätskan lyckas och möjligen även andra faktorer.

Bemötande: Enkät för patientens upplevelse av besöket (PREM – Patient reported experience measures) finns och bör användas.

KAPITEL 12

Laboratorieanalyser

12.1 HPV-analys

Rekommendationer

- Primär screening från 30 års ålder bör påvisa HPV-DNA (Grade ++++[22])
- HPV-testet bör påvisa alla 13 HPV-typer som av WHO/IARC klassats som etablerat carcinogena (carcinogen klass I) eller trolig carcinogen (carcinogen klass II)
- Känslighet och specificitet av testet bör vara i enlighet med internationell kravspecifikation [90].
- HPV-analys bör innehålla en åtminstone partiell HPV-typning. Information åtminstone om förekomst av HPV 16 och/eller HPV 18 bör ingå och denna information bör svaras ut tillsammans med diagnosen HPV-positiv.
- Analysen bör endast utföras på ett SWEDAC-ackrediterat laboratorium, där HPV-screening är en del av laboratoriets ackrediteringsomfång.
- Överblivet provmaterial bör helt eller delvis förvaras i biobank (förutsatt att den provtagna kvinnan samtycker) under minst tio år.
- Alla HPV-analyser bör rapporteras till nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx), som utför en nationell uppföljning av effekt och kvalitet på HPV-testningen. I första hand rapporteras enligt nationell kravspecifikation (Bilaga 1). Även SNOMED-kodning är acceptabel.

I Socialstyrelsens nya riktlinjer för screening mot livmoderhalscancer rekommenderas primärscreening med HPV-analys följt av cytologisk undersökning för kvinnor från trettio års ålder [91]. Det nya programmet innebär en kraftig ökning av antalet utförda HPV-analyser i jämförelse med dagens HPV-triagering.

12.1.1 Krav på HPV-analys

Den primära HPV-screeningen måste sträva efter en hög analytisk sensitivitet, på grund av att programmet utformats med utnyttjande av analysens höga negativa prediktiva värde (negativ HPV-analys har ett långvarigt ”skydd” mot cervixcancer) [1]. Det finns en rekommendation om att känsligheten ska ha visats vara lika god som för de HPV-tester som använts vid de stora kliniska prövningarna av HPV-baserad screening (PCR samt ”Hybrid Capture”) [90]. De randomiserade prövningar som påvisat ökat skydd mot cervixcancer har utförts med test som påvisar HPV-DNA [1, 92]. Bedömningen är att det vore ett för snävt krav att kräva exakt samma HPV-analys som använts i prövningarna, eftersom utvecklingen går snabbt. Det finns idag ett stort antal HPV-tester med liknande prestanda och som baseras på samma princip (liknande analytisk sensitivitet och specificitet för att påvisa HPV-DNA av onkogen typ). Denna

[22] RCT med invasiv cancer som slutpunkt endast för HPV DNA

bedömning var grunden för en internationell rekommendation om hur nya tester ska kunna anses vara ekvivalenta med de som utvärderats i stora kliniska studier, om de har liknande sensitivitet, specificitet och reproducerbarhet [90]. Rekommendationen angav dock att ekvivalens endast kunde antas om testerna var baserade på påvisning av samma biologiska molekyl (HPV DNA) [90]. Diskussion om hur ekvivalens ska kunna antas för tester som påvisar andra molekyler har förekommit och ett förslag är att sådana tester skulle kunna anses ekvivalenta om de dels uppfyller ekvivalenskriterierna [90] och dessutom är utvärderade i longitudinella studier (över ett screeningintervall)[93].

Bedömning av värdet av nya metoder bör grunda sig på oberoende systematisk vetenskaplig analys. Det av SBU framtagna kunskapsunderlaget för Socialstyrelsens ställningstagande om nytt screeningprogram har dock inte närmare studerat denna fråga. Det sker en snabb utveckling av evidensläget, exempelvis beträffande HPV mRNA-tester, och det är sannolikt att en uppdatering av det systematiska kunskapsunderlaget kommer att bli aktuell. Vid slutredigeringen av detta vårdprogram (161018) finns i sammanhanget två viktiga artiklar under publicering, dels en 5-årig uppföljning av prediktiva värden av ett HPV mRNA test (Thomas Iftner et al, Abstract presenterat vid EUROGIN-konferensen 2016, Salzburg, Österrike), dels en uppdatering av referens [93] som anger att när den 5-åriga uppföljningsstudien Iftner et al publicerats så skulle det HPV mRNA test som använts kunna anses vara ekvivalent med de HPV DNA test som använts i de kliniska prövningarna (M. Arbyn, personligt meddelande).

Ett grundläggande krav är att alla HPV-analyser inom ramen för screeningprogrammet sker på ett ackrediterat laboratorium. Självfallet måste HPV-analysen omfattas av laboratoriets ackrediteringsomfång. Om HPV-analysen utförs på ett laboratorium som inte har kompetens i klinisk virologi krävs att denna kompetens säkerställs via konsultation. Det krävs hög laborativ kompetens för att säkerställa korrekt diagnostik.

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

I ackrediteringen ingår krav på utnyttjande av och tillfredsställande resultat från en extern kvalitetspanel för HPV-analys. Ett flertal sådana finns att tillgå idag (t.ex. Global HPV LabNet/Equalis; QCMD; UK-Neqas) [94-97] [98] och fler förväntas i framtiden. Ytterligare ett absolut krav är att laboratoriet exporterar HPV-data till det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx) så att en kvalitetsuppföljning på nationell nivå kan utföras. I första hand ska denna export ske efter den nationella kravspecifikationen [99] och bilaga 1, men inrapportering via SNOMED-kod tillsammans med cytologi är också acceptabelt. Sådan rapportering bör då kompletteras med uppgift om (typ av) HPV-test, Typningsmetod, och Provmaterial enligt bilaga 1.

Vid SNOMED-kodning av HPV-svar bör diagnoser enligt nedan användas:

Rekommenderade koder:	
HPV-kod	Klartext
F02B33	HPV-negativ (avseende högriskvirus)
M091A6	HPV-positiv (avseende högriskvirus)
M09024	Otillräckligt prov (negativ beta-globin eller motsv. test för lämplighet för HPV-analys)

Koder för att ange HPV-typ (alternativa):			
E334980	HPV 18/45 positiv	E33452	HPV 52 positiv
E334990	Humant papillomvirus (HPV) av annan högrisktyp än HPV 16 eller HPV 18	E33453	HPV 53 positiv
		E33454	HPV 54 positiv
E334999	HPV, av helt okänd typ	E33456	HPV 56 positiv
E33406	HPV 6 positiv	E33458	HPV 58 positiv
E33411	HPV 11 positiv	E33459	HPV 59 positiv
E33416	HPV 16 positiv	E33461	HPV 61 positiv
E33418	HPV 18 positiv	E33462	HPV 62 positiv
E33426	HPV 26 positiv	E33466	HPV 66 positiv
E33431	HPV 31 positiv	E33468	HPV 68 positiv
E33433	HPV 33 positiv	E33470	HPV 70 positiv
E33435	HPV 35 positiv	E33471	HPV 71 positiv
E33439	HPV 39 positiv	E33472	HPV 72 positiv
E33440	HPV 40 positiv	E33473	HPV 73 positiv
E33442	HPV 42 positiv	E33481	HPV 81 positiv
E33443	HPV 43 positiv	E33482	HPV 82 positiv
E33444	HPV 44 positiv	E33483	HPV 83 positiv
E33445	HPV 45 positiv	E33484	HPV 84 positiv
E33450	HPV 50 positiv	E33485	HPV 85 positiv
E33451	HPV 51 positiv	E33489	HPV 89 positiv

12.1.2 Biobankning och audit

Överblivet provmaterial bör helt eller delvis förvaras i biobank under minst tio år. Detta förutsätter att kvinnan har givit sitt samtycke och att det kan ordnas till en kostnad som inte i någon väsentlig grad påverkar programmets kostnadseffektivitet. Glas som framställts för cytologisk bedömning bör arkiveras. Möjlighet till retrospektiv HPV-typning är en klinisk fördel. Förnyad analys av sparat prov vid cancer, HSIL eller AIS, när HPV-analys har varit negativ, bör alltid ingå som en del av en rutinmässig kvalitetssäkring på laboratoriet. En standardiserad mall för hur sådan kvalitetsuppföljning (”laboratorieaudit”) kommer att tas fram och en sådan bör användas vid varje laboratorium som analyserar HPV inom ramen för screeningprogrammet.

12.1.3 HPV-typning (uppdaterat 2018)

Det är extremt väl dokumenterat att olika HPV-typer medför olika risk för utveckling av cervixcancer, där HPV 16 har den i särklass högsta risken [4, 5] och HPV 18 associeras i synnerhet med risk för adenocarcinom [100]. Vid normal cytologi utgör bärare av HPV 16 och 18 en riskgrupp som i det uppdaterade vårdprogrammet (Nov 2018) rekommenderas uppföljning tidigare än övriga med positiv HPV-analys. HPV-typning kan dessutom ha ett värde för remitterade kvinnor, eftersom det ger klinikern en uppfattning om hur stor sannolikheten är att det finns ett förstadium till cancer. Ett annat argument till förmån för HPV-typning är att det kan skilja på persisterande (allvarlig) infektion och nyinfektion (mindre allvarlig) vilket kan minska behovet av kolposkopi och behandling. Sammanfattningsvis är HPV-typning nödvändigt för att erbjuda en tillfredsställande säkerhet för kvinnor med normalt cellprov och bör utföras för åtminstone HPV 16 och 18.

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

12.2 Cytologisk diagnostik

Rekommendationer

- Vätskebaserad cytologi bör användas för alla cervixcytologiska prover.
- Skivepitelförändringar bör klassificeras och kodas som låggradiga/LSIL respektive höggradiga/HSIL skivepitellesioner.
- Anmälan till tumörregister görs vid HSIL, Adenocarcinoma in situ/misstanke om adenocarcinom, Misstanke om skivepitelcancer och Maligna celler av oklar celltyp/annan celltyp.
- Immunhistokemiska markörer bör endast användas i utvalda fall.

12.2.1 Klinisk bakgrundsinformation

Nationell screeningremiss respektive nationell klinisk remiss (se bilaga 2) bör användas för registrering av anamnes och statusuppgifter vid provtagning. Remissuppgifterna bör registreras i laboratoriedatasystemet. Elektronisk remiss med möjligheter till kompletterande fri text bör användas. Inskickad remiss innebär att provgivaren medger att provet kan sparas enligt biobankslagen om inget annat anges på remissen. Inskickad remiss utan kryss i nej-rutan för sammanhållen journalföring innebär dokumentation av samtycke till åtkomst. (Eventuell nej-talong skickas till RCC Väst, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.)

12.2.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Provtagningen bör ske enligt rekommendationerna i Kapitel 11 Provtagning av cellprov för cytologi och HPV. Provtagningen och provhanteringen bör vara anpassad till vätskebaserad cytologi för att möjliggöra både morfologisk och icke-morfologisk diagnostik från samma prov. Utstryksbaserad provtagning och diagnostik bör inte användas.

12.2.3 Anvisningar för cytologiavdelningens hantering av provet

Preparering och diagnostik av det cytologiska provet bör ske på ackrediterat laboratorium där cervixcytologi omfattas av ackrediteringen.

Varje svar bör innehålla uppgifter om provet uppfattas som bedömbart och om endocervikala celler påvisas samt om provet bedöms som normalt eller om cellförändringar påvisas. Svaret bör också innehålla uppgifter om varför ett prov eventuellt inte gått att bedöma.

Ett prov som saknar endocervikala celler bör inte betraktas som obedömbart. Handläggningen kan variera beroende på om provet representerar ett screeningprov eller kontrollfilsprov.

Prov från gravida kvinnor bör hanteras skyndsamt som medicinskt prioriterade prover.

De cytologiska proverna bör besvaras med och enligt den angivna terminologin och kodningen i tabell 1.

De angivna diagnoserna bör användas som standardiserade diagnosfraser. En skriftlig kommentar bör också kunna ges för att vid behov nyansera svaret. Vid förändringar i körtelepitelet bör en skriftlig kommentar alltid ges för att om möjligt precisera ursprung i t.ex. endocervix eller endometrium. Detsamma gäller förändringar i celler av oklar eller annan celltyp.

12.2.4 Rekommenderade klassifikationssystem

Nomenklaturen för cytologiska förändringar i cervix bör ändras från det tredelade cervikal intraepitelial neoplasi-systemet (CIN 1–3) till en tvådelad nomenklatur där förändringar i skivepitelet graderas som låggradiga eller höggradiga. Terminologin motsvarar i stort en översättning till svenska och anpassning till svenska förhållanden av det amerikanska Bethesdasystemet [101]. Denna anpassning ligger i linje med de rekommendationer som finns på europeisk nivå [102].

Diagnosen låggradig intraepitelial skivepitellesion/low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) motsvarar den tidigare diagnosen lätt dysplasi/CIN 1, och diagnosen höggradig intraepitelial skivepitellesion/high-grade intraepithelial lesion (HSIL) motsvarar de sammanslagna diagnosgrupperna måttlig dysplasi/CIN 2 och stark dysplasi/skivepitelcancer in situ/CIN 3. Några diagnoser är försedda med suffixet -*cyt* för att tydligare kunna skilja dem från de histologiska diagnoserna.

Diagnoserna låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSILcyt och höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSILcyt bör kodas med de nya koderna M80770 respektive M80772. Detta är samma koder som kommer att användas på de histopatologiska preparaten.

Övergången till nya koder sker för att markera övergången till en ny terminologi och för att minska risken för sammanblandning av CIN- och SIL-systemen. Ändringen bör genomföras under första halvåret 2017 och vid samma datum för hela laboratoriet. Detta datum bör noteras för framtida referens.

12.2.5 Biomarkörer

Tabell 1 Nationell nomenklatur för cervixcytologi

Cytologisk nomenklatur och diagnostext	SNOMED-kodning av cytologiska diagnoser
Provets kvalitet	
Provets kvalitet är tillfredsställande	
Ej bedömbart prov	M09010
Endocervikala celler påvisas	
Endocervikala celler saknas	M09019
Cellprov utan påvisade förändringar	
Normalt/benignt cellprov	M00110
Förändringar i skivepitelet	
Atypiska skivepitelceller – osäker innebörd/ASC-US	M69710
Misstänkt höggradig skivepitellesion/ASC-H	M69719
Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSILcyt	M80770
Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSILcyt	M80772
Misstanke om skivepitelcancer	M80701
Förändringar i körtelepitelet	
Körtelcellsatypi	M69720
Adenocarcinoma in situ (AIS) eller misstanke om adenocarcinom.	M81401
Förändringar i celler av oklar/annan celltyp	
Atypi i celler av oklar/annan celltyp	M69700
Maligna celler av oklar celltyp/annan celltyp	M80009

Det är fullt möjligt att på vätskebaserade cytologiska prover använda immunhistokemiska undersökningar i diagnostiken antingen på cytologisk preparation eller på cellblock. p16 ensamt [103] eller i kombination med Ki67 [104] har visat sig vara av värde för att identifiera höggradiga intraepiteliala skivepitellesioner/HSIL. I nuläget rekommenderas att sådana undersökningar endast används i utvalda fall som tilläggsmetod för att lösa differentialdiagnostiska problem. Det rekommenderas inte att använda dem systematiskt som screeningmetod.

12.2.6 Kvalitetsuppföljning

Alla laboratorier bör rapportera data till det nationella kvalitetsregistret NKCx (se kapitel 23 Kvalitetsuppföljning). Ytterligare uppföljning bör göras kontinuerligt i samband med daglig diagnostik och i form av periodiskt återkommande uppföljningar och sammanställningar, allt enligt rekommendationerna i KVAST-kompendiet i cervixcytologi (bilaga 3).

12.3 Histopatologisk undersökning

Rekommendationer

- För diagnostisk av intraepitelial skivepitellesion bör begreppen LSIL och HSIL användas.
- För kvinnor ≤ 27 år bör HSIL uppdelas i CIN 2 respektive CIN 3.
- För excisionspreparat bör anges om HSIL/AIS/invasiv tumör finns i resektionskant.
- SNOMED-koder enligt nedan bör användas.
- Canceranmälan ska göras för HSIL, AIS och invasiv cancer.

12.3.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Patologins uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som de kliniskt verksamma läkarna kan använda till att bedöma den fortsatta handläggningen av patienten. Kliniska data på remissen samt materialets mängd och kvalitet måste ge möjlighet för patologen att bedöma utbredning och gradering av förändringar så att den sammantagna morfologiska bedömningen kan ligga till grund för diagnosen. I den diagnostiska processen är kommunikation mellan de kliniska läkarna och patologen av största vikt.

Makroskopisk och mikroskopisk hantering och bedömning av prover är ett komplext arbete inom klinisk patologi, och detta beskrivs mer detaljerat i ”KVAST-dokumentet cervixdysplasi och cervixcancer”[104] som i första hand är riktat till personal inom laboratorieverksamhet som rör patologi och cytologi.

12.3.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Små och tunna excisionspreparat uppvisar ofta termiska skador i resektionsytorna. Slemhinnan och underliggande stroma krymper olika mycket vid fixering vilket leder till att preparatet kan deformeras. Preparatet blir då svårt att orientera vid hanteringen på laboratoriet, och detta kan inverka negativt på bedömbarheten, i synnerhet avseende radikaliteten.

Om laboratoriet har möjlighet att ta emot ofixerat preparat monteras preparatet och märks enligt lokal överenskommelse. Om preparatet går sönder eller tas ut i flera delar är ändå montering av värde, för att underlätta orienteringen av preparatstyckena. I så fall anges orienteringen av de uppnålade fragmenten av den inremitterande läkaren.

12.3.3 Anamnestisk remissinformation

För optimal morfologisk bedömning krävs i anamnesdelen:

- Indikation för åtgärden.
- Om patienten är ≤ 27 år gör patologen en uppdelning av eventuell HSIL i CIN 2 eller CIN 3 tills vidare.

- Kolposkopiskt fynd, alternativt ”blinda” biopsier.
- Eventuell kolposkopisk misstanke om invasivitet.
- Vid excisionspreparat – eventuell tidigare behandling.
- Eventuell graviditet, amningsatrofi, gestagenbehandling.

I svarsdelen ska framgå:

- Ingen skivepitelförändring, alternativt LSIL, HSIL.
- HSIL uppdelas i CIN 2 eller CIN 3 hos patienter ≤ 27 år.
- Ingen körtelförändring, alternativt AIS.
- Frånvaro av invasion bör kommenteras vid HSIL (CIN 2 eller CIN 3) och AIS.
- Om HSIL/AIS finns i ekto- respektive endocervikal resektionskant.
- Vid invasiv tumörväxt anges också följande: tumörtyp, största infiltrationsdjup i mm, största utbredning i mm, avstånd i mm till närmaste resektionsyta, om kärlinväxt och multifokalitet påvisas eller inte.

12.3.4 Klassificering av förändringen

Klassifikationen inom histopatologi grundar sig på World Health Organization Classification of Tumours of the Female Genital Tract, 20141.

12.3.4.1 Förändringar i skivepitel

En tvågradig terminologi är mer biologiskt relevant och histologiskt mer reproducerbar. Detta är att föredra före det tidigare flergradiga systemet bestående av HPV-effekt, kondylom, lätt skivepiteldysplasi (CIN 1), måttlig–grav skivepiteldysplasi (CIN 2, CIN 3), cancer in-situ [105-107]. Koilocytiska, låggradiga HPV-förändringar med och utan ”atypi” bör diagnostiseras som LSIL. Båda dessa har ett unisont biologiskt ursprung. De flesta LSIL är varken dysplastiska eller neoplastiska, utan endast diagnostiskt för pågående HPV-infektion, varför termen ”lesion” alternativt ”skivepitelförändring” rekommenderas.

Det finns flera skäl till varför internationella konsensuspaneler rekommenderar att inkludera förändringar som tidigare diagnostiserats som CIN 2 i diagnosen HSIL [105, 108]. Ökad förståelse för HPV-biologi gör att förändringar som med nuvarande terminologi kallas CIN 2 i stället bör klassas i HSIL-gruppen [105]. HSIL (CIN 2) är den minst reproducerbara cervixdiagnosen [109]. Mer än hälften av alla HSIL(CIN 2)-biopsier har HSIL (CIN 3) som slutlig diagnos [110]. Ingen biomarkör kan definiera en intermediär skivepitelförändring som HSIL = CIN 2. Internationell konsensus är att HSIL (CIN 2) är en blandning av LSIL (CIN 1) och HSIL (CIN 3) [105].

12.3.4.1.1 Låggradig intraepitelial skivepitel lesion (LSIL)

Tidigare termer som bör fasas ut: Lätt/lindrig skivepiteldysplasi, CIN 1, platt kondylom, koilocytos, koilocytisk atypi, HPV-effekt.

Makroskopi (vid inspektion av preparat): De flesta LSIL är inte makroskopiskt synliga, förutom kondylom, som också räknas som LSIL [111].

Histopatologi: Histomorfologiskt ser man en proliferation av basala och parabasala celler som kan vara minimal, men även sträcka sig upp till en tredjedel av epitelets tjocklek. Mitoser ses mest inom de mer parabasala delarna av epitelet och atypiska mitoser saknas. I de ytliga delarna av

epitelet ses en ökad mängd cytoplasma, dock är kärnstorleken bevarad, så att ration mellan kärna och cytoplasma minskar.

Skivepitelförändringar som inte uppfyller de nödvändiga kriterierna för LSIL är icke-diagnostiska för HPV-infektion, och bör diagnostiseras som ”normalt skivepitel”.

12.3.4.1.2 Höggradig intraepitelial skivepitellesion (HSIL)

Tidigare termer som bör fasas ut: Måttlig skivepiteldysplasi, grav skivepiteldysplasi, CIN 2, CIN 3, skivepitelcancer in situ.

Makroskopi (vid inspektion av preparat): De flesta HSIL är makroskopiskt osynliga, förutom papillärt växande varianter. Vid makroskopiskt synliga förändringar måste man överväga invasion, särskilt med blödningssymtom eller ulceration.

Histopatologi: Morfologin vid HSIL ses som en proliferation av atypiska keratinocyter, med ökad kärnstorlek, oregelbundna kärnmembran, ökad kärn-cytoplasma-ratio, och med förekomst av mitoser – även atypiska. Vid HSIL, tidigare CIN 2, finns atypiska celler till och med två tredjedelar av skivepitelet, och vid HSIL, tidigare CIN 3, finns atypiska celler också ut i yttre tredjedelen av skivepitelet. Mitoser ses ofta i mellersta och/eller ytliga tredjedelen av epitelet.

Vid diagnos av HSIL hos patienter 27 år och yngre, i nuvarande klassifikationssystem kallat CIN 2, kan benämningen HSIL/CIN 2 vara relevant, då dessa förändringar i hög grad läker ut hos unga kvinnor. Beroende på kliniska faktorer kan kvinnan följas med aktiv exspektans [112].

Hos kvinnor som är 27 år eller yngre finns det därför ett viktigt kliniskt behov av att separera HSIL/CIN 2 från HSIL/CIN 3. Behandling av cervixförändringar ska inte göras i onödan, eftersom ingreppen kan komplicera framtida graviditeter.

12.3.4.1.3 Övergång i invasiv växt

En diskussion om morfologiska fynd som talar för övergång i invasiv växt finns i KVAST-dokumentet, bilaga 3 . Bedömning av invasionsdjup kräver excisionspreparat eftersom det som regel inte kan avgöras utifrån biopsi.

12.3.4.1.4 Radikalitet

En fullständig diskussion om radikalitetsbedömning finns i KVAST-dokumentet, bilaga 3 . LSIL i resektionsrand innebär vanligen ingen kolposkopiuppföljning, medan HSIL i resektionsrand kan leda till uppföljning hos läkare.

12.3.4.2 Körtelförändringar

12.3.4.2.1 Adenocarcinoma in situ

Följande 4 kriterier är vanligtvis uppfyllda vid adenocarcinoma in situ:

1) Förekomst av kärnatypi i form av mörka, förstorade, pseudostratifierade cellkärnor.
2) Förekomst av karryorhektiskt debris i det dysplastiska körtelepitelet.
3) Ett flertal, ofta apikala/luminala, mitoser
4) Inom cervix körtlar ses neoplastiskt körtelepitel i kontinuitet med benignt körtelepitel.

12.3.4.3 SNOMED-kodning

SNOMED (ICD-O/3) uppdateras regelbundet av IARC för att inkludera de senaste diagnoserna inom histopatologi. Dessa koder bestäms internationellt i samråd med diagnostiker och epidemiologer, och publiceras i samband med uppdatering av internationella riktlinjer inom diagnostik. Den senaste uppdateringen under 2014 gav två nya koder för LSIL respektive HSIL. En fullständig, uppdaterad lista över aktuella SNOMED-koder finns i KVAST-dokumentet, bilaga 3. De nya koderna bör användas från och med 2017-01-01. Relevanta SNOMED(ICD-O/3)-koder är:

Diagnos	Kod
LSIL	M80770
HSIL	M80772
HSIL uppdelas dessutom för kvinnor ≤ 27 år med följande tilläggskoder:	
CIN 2	M74007
CIN 3	M80702
Adenocarcinoma in situ	M81402
Kodningen för HSIL för patienter ≤ 27 år blir då:	
HSIL (CIN 2) M80772 och M74007	
eller HSIL (CIN 3) M80772 och M80702.	

Det noteras att KVAST-gruppen i gynekologisk patologi önskar att kodningen för CIN 2 och CIN 3 avvecklas i framtida versioner av detta vårdprogram.

12.3.4.4 Biomarkörer

En omfattande diskussion om biomarkörers användning inom cervixdiagnostik finns i KVAST-dokumentet. Följande är en kort sammanfattning utifrån LAST-projektets rekommendationer (107). I LAST-projektet finns en stor internationell litteraturgenomgång där det fastställs att p16 har värde som diagnostisk biomarkör i följande frågor om differential diagnostik. Det bör noteras att endast ”block”färgning [113] räknas som positiv:

1) Differentialdiagnos mellan precancer (dvs. HSIL) och icke-precancer (dvs. reaktiv eller atrofisk slemhinna).
2) Om man överväger HSIL (CIN 2), som differentialdiagnos till LSIL, talar positiv p16 för HSIL (CIN 2) och negativ p16 för LSIL.
3) Om flera patologer inte är överens om en diagnos, och differentialdiagnosen inkluderar HSIL, talar positiv p16 för HSIL.
4) p16 bör inte användas rutinmässigt om diagnosen är normal morfologi, LSIL alternativt tydlig HSIL (dvs. HSIL (CIN3)). Undantaget är biopsier där det finns en hög risk för oupptäckt HSIL (dvs. föregående cytologi med diagnosen HSIL, ASC-H, ASCUS/HPV 16 pos. eller Körtelcellsatypi)).

KAPITEL 13

Triage i GCK samt annan handläggning av avvikande prover vid laboratoriet

Rekommendationer (uppdaterat 2021)

- Vid fynd av avvikande cytologi i screening görs triage med HPV som reflextest.
- Vid fynd av positiv HPV-analys görs triage med cytologi som reflextest.
- Positivt triagefynd föranleder utredning med kolposkopi.
- Resultatet av cytologi och HPV-analys från samma prov bör svaras ut samtidigt från laboratoriet
- Kvinnor med HPV 16/18 och normal cytologi bör lämna nytt HPV-prov efter 18 månader, och då kolposkoperas vid persistent HPV.
- Kvinnor med HPV non16/18 och normal cytologi bör lämna nytt HPV-prov efter 36 månader, och då kolposkoperas vid persistent HPV.
- HPV-positiva kvinnor 27 år eller yngre med ASCUS/LSILcyt där uppföljningsprovet har normal cytologisk analys behöver inte utredas vidare.
- Standardiserade svarsbrev bör användas vid svar till kvinnorna.

13.1 Bakgrund (uppdaterat 2018)

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

Det första GCK-provet för kvinnor över 40 år analyseras både med cytologi och HPV. För att kunna finna dysplasi eller cancer som eventuellt inte fångats av HPV-analys utreds då alla cytologiska avvikelser.

Kvinnor med HPV-positivt prov men med normal cytologi bör överföras till en särskild kontrollfil för att säkerställa rätt uppföljning om även det prov som tas vid nästa screeningtillfälle är positivt för HPV. Tre kontrollfiler för HPV bör skapas: Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och Kontrollfil HPV non16/18.

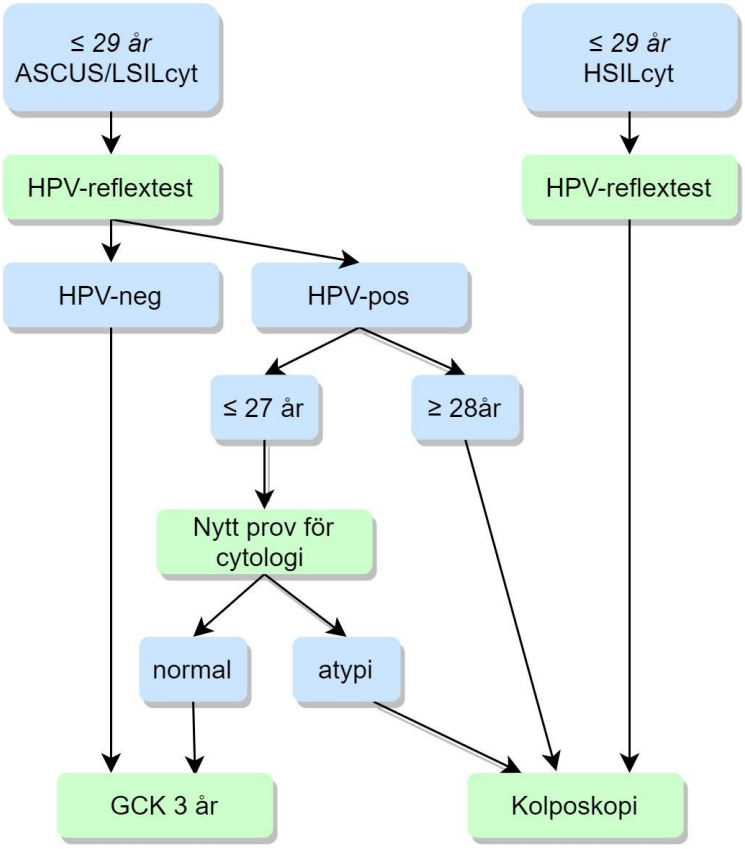
Ett specialfall är kvinnor 27 år eller yngre med lätta atypier som har normal cytologi i uppföljande prov. De behöver inte utredas vidare.

13.2 Handläggning vid triage

13.2.1 Kvinnor 23–29 år (då cytologi är primär screeninganalys)

Vid ASCUS/LSIL i cytologi	
23 t.o.m. 27 år: Triage med HPV som reflextest.	
Om HPV-negativ	Åter till GCK (3 år)
Om HPV-positiv	Nytt cytologprov, utan HPV-triage ≤ 4 månader från provtagningsdatum för indexprovet. Detta kan ske vid barnmorskemottagning. om kravet på kolposkopi inom 6 månader från indexprov vid kvarstående atypi kan tillgodoses, annars vid gynmottagning
Om HPV-positiv och kvinnan är gravid	Kallas utan dröjsmål till kolposkopi
Om den uppföljande cytologin är normal	Åter till GCK (3 år)
Om den uppföljande cytologin visar atypi	Till kolposkopi inom 6 månader efter indexprovet. [114]
28 t.o.m. 29 år: Triage med HPV som reflextest.	
Om HPV-negativ	Åter till GCK (3 år).
Om HPV-positiv	Kolposkopi 3–4 månader efter indexprovet.
Vid HSIL, ASC-H i cytologi	
HSIL, ASC-H i cytologi	Kolposkopi inom 3 månader efter indexprovet (reflextestas för HPV, men kolposkopi oavsett resultat)
Vid körtelcellsförändringar, atypi av oklar celltyp	
Körtelcellsförändringar, atypi i celler av oklar/annan celltyp	Kolposkopi inom 3 månader (reflextestas för HPV, men kolposkopi oavsett resultat). [115]

Flödesschema 1: Kvinnor 23–29 år

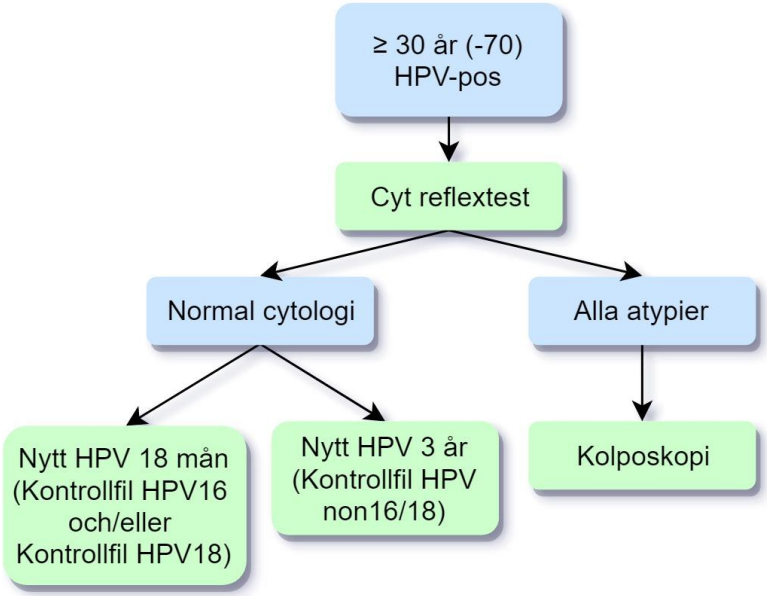


13.2.2 Kvinnor 30 t.o.m. 70 år (då HPV är primär screeninganalys) (uppdaterat 2018)

Triage med cytologi som reflextest.

Vid negativt triage	
Om negativt triage (HPV-positiv/cyt-negativ)	Läggs in i Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och/eller Kontrollfil HPV non16/18 utifrån analysresultat. Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 18 månader efter indexprovet i Kontrollfil HPV16 eller 18. Kallelse till nytt cellprov med HPV-analys 3 år efter indexprovet vid HPV non16/18.
Om HPV-negativ vid prov efter 18 månader respektive 3 år	Åter till GCK enligt normal rutin (3 eller 7 år).
Om persisterande HPV-positiv efter 18 månader respektive 3 år	Kolposkopi inom 3 månader. [2]
Vid positivt triage (HPV-positiv/cyt-positiv)	
ASCUS/LSIL i reflexcytologi	Kolposkopi 3–4 månader efter indexprovet. Läggs in i Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och/eller Kontrollfil HPV non16/18 utifrån analysresultat.
Alla övriga cytologiska förändringar	Kolposkopi inom 3 månader. Läggs in i Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och/eller Kontrollfil HPV non16/18 utifrån analysresultat.

Flödesschema 2: Kvinnor 30 t.o.m. 70 år

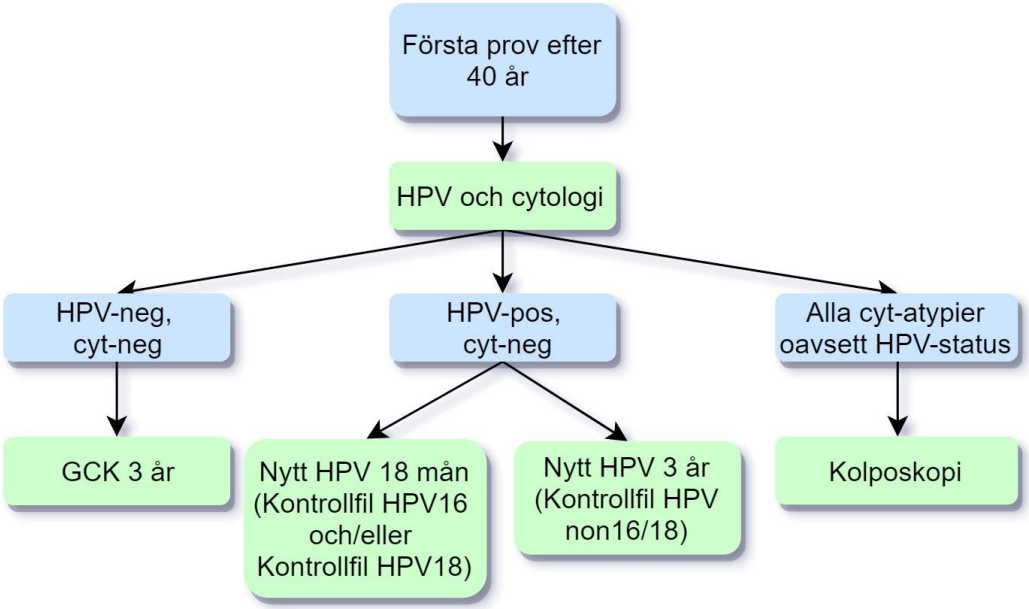


13.2.3 Vid första screeningprovet efter 40 års ålder (uppdaterat 2018)

Cellprovet analyseras för både HPV och cytologi.

Om HPV-positiv och cyt-negativ	Nytt HPV om 1 ½ eller 3 år (läggs in i Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och/eller HPV non16/18).
Vid alla cytologiska för-ändringar, oavsett HPV-status	Kolposkopi (61). Läggs in i respektive kontrollfil HPV om HPV-positiv.

Flödesschema 3: Första screeningprovet efter 40 års ålder



13.2.4 Rutin vid övergång till HPV-baserad primärscreening

Kvinnor 50 år och äldre som i det äldre systemet bevakas pga. ASCUS/CIN 1 HPV-negativa kallas till HPV-test efter 3 år inom GCK.

13.3 Handläggning av övriga avvikelser

13.3.1 Ej bedömbart cyt

Detta gäller både vid primärscreening med cytologi och när cytologin är triageanalys vid positiv HPV.

Ej bedömbart prov cyt: Första gången	Kallelse till nytt GCK-prov.
Ej bedömbart prov cyt: Andra gången i rad	Kolposkopi inom 3 månader.

13.3.2 Ej bedömbart HPV

Ej bedömbart prov HPV	Kallelse till nytt GCK-prov.

13.3.3 Endocervikala celler saknas hos kvinna i kontrollfil efter behandling

Endocervikala celler saknas: Första gången	Kallelse till nytt GCK-prov
Endocervikala celler saknas: Andra gången	Kolposkopi inom 3 månader.

13.3.4 Kontrollfiler HPV (uppdaterat 2018)

I kontrollfilerna inkluderas alla kvinnor ≥ 30 års ålder som testar positivt för HPV, såväl utanför som i screening. Inklusion sker oavsett ev. samtidig cytologisk diagnos. Kvinnan utgår ur Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och/eller Kontrollfil HPV non16/18 när hon har en negativ HPV-analys med den aktuella typen. Om hon då testar positivt för annan kategori HPV (16, 18 eller non16/18) nyinkluderas hon i denna kontrollfil.

Om HPV-negativ vid nytt prov	Åter till GCK (3 eller 7 år). Utgår ur den aktuella kontrollfil HPV.
Om persisterande HPV-positiv vid något prov taget > 12 månader efter inklusion i Kontrollfil HPV16 eller Kontrollfil HPV18	Kolposkopi inom 3 månader.
Om persisterande HPV-positiv vid något prov taget > 30 mån efter inklusion i Kontrollfil HPV non16/18	Kolposkopi inom 3 månader

13.3.5 Kontrollfil efter behandling

Alla prover analyseras för både HPV och cytologi (dubbelanalys).

Om HPV-negativ och cyt-negativ	Nytt dubbelprov efter 3 år.
Om antingen HPV-positiv eller cyt-positiv eller både HPV-positiv och cyt-positiv	Remiss till gynekologmottagning för vidare handläggning enligt vårdprogrammet.

KAPITEL 14

Rutiner och information vid avvikande provsvar

Rekommendationer

- Landstinget bör stå som avsändare för kallelser samt för provsvar som skickas ut centralt, från laboratoriet eller kallelsekansliet.
- Vårdgivaren bör använda de nationellt framtagna, standardiserade svarsbreven.
- Kvinnor som får besked om avvikande provsvar bör alltid erbjudas möjlighet till telefonkontakt.
- Kvinnor bör erbjudas en förbokad tid och plats för utredning, behandling och uppföljning istället för att de i svarsbrev uppmanas att själva boka tid. (GRADE ++++[23])
- Alla landsting/regioner bör ha dokumenterade rutiner där det framgår vem som ansvarar för att svara ut vad, samt vem som har ansvaret för att kvinnor med avvikande provsvar får information och remitteras till utsedd kvinnoklinik/gynekologmottagning. Dessa rutiner bör vara väl förankrade bland medarbetarna inom hela vårdkedjan.
- Ansvaret för remittering av kvinnor med avvikande prover i screeningen bör ligga på en central enhet inom laboratoriets geografiska områdesansvar.

14.1 Standardiserade svarsbrev och rutiner

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

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

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

Ansvar för remittering av kvinnor med avvikande prover i screeningen ligger vanligen på laboratoriet som har ställt den diagnos som ligger till grund för fortsatt handläggning, men andra organisationsformer förekommer. Man kan här samarbeta med kvinnosjukvården, men det är angeläget att undvika mellanhänder eftersom det förlänger handläggningstiden och ökar risken för att kvinnor ”faller mellan stolarna”. För svar på prover som skickats med klinisk remiss ansvarar den vårdgivare som står som avsändare av remissen.

[23] Konsistenta observationsstudier med stark effekt

14.2 Svarsalternativ inom GCK (uppdaterat 2018)

Normalt prov HPV F02B33	Besked + information om värdet av att delta även vid nästa provtagningstillfälle.
Normalt prov Cyt M00110 (även med diagnosen **Endocervikala** celler saknas M09019)	Besked om normalt fynd + information om värdet av att delta även vid nästa provtagningstillfälle. **Undantag**: Kvinna i kontrollfil. Se nedan.
Ej bedömbart prov Cyt M09010 Första gången	Besked + kallelse till nytt GCK-prov; detta handläggs via kallelsesystemet eller laboratoriet.
Ej bedömbart prov Cyt M09010 Andra gången	Besked + kallelse till utredning vid gynmottagning.
Ej bedömbart prov HPV M09024 (Gäller även om endast en av kategorierna HPV16, HPV18 eller HPV non16/18 är obedömbar)	Besked + kallelse till nytt GCK-prov; detta handläggs via kallelsesystemet efter information från laboratoriet.
HPV-positiv HPV 16 M091A6, E33416/ normal cytologi M00110	Besked + överföring till Kontrollfil HPV16 → kallelse till nytt prov efter 18 månader enligt vårdprogrammet.
HPV-positiv HPV 18 M091A6, E33418/ normal cytologi M00110	Besked + överföring till Kontrollfil HPV18 → kallelse till nytt prov efter 18 månader enligt vårdprogrammet.
HPV-positiv HPV non16/18 M091A6, E33990/ normal cytologi M00110	Besked + överföring till Kontrollfil HPV non16/18 → kallelse till nytt prov efter 3 år enligt vårdprogrammet.
HPV16-positiv M091A6, E33416 hos kvinna som funnits i Kontrollfil HPV16 i 12 månader	Besked + kallelse till gynmottagning.
HPV18-positiv M091A6, E33418 hos kvinna som funnits i Kontrollfil HPV18 i 12 månader	Besked + kallelse till gynmottagning.
HPV non16/18-positiv M091A6, E33990 hos kvinna som funnits i Kontrollfil HPV non16/18 i 30 månader	Besked + kallelse till gynmottagning.
ASCUS M69710 eller **LSILcyt** M80770/**HPV-negativ** F02B33	Besked + kallelse till nytt GCK-prov. **Undantag**: Vid första registrerade provet efter 40 års ålder gäller: besked + kallelse till gynmottagning.
ASCUS M69710 eller **LSILcyt** M80770/**HPV-positiv** M091A6	Besked + kallelse till utredning vid gynmottagning.

Alla nedan, oavsett HPV-status: Misstänkt höggradig skivepitellesion/ASC-H M69719 Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSILcyt M80772 Misstanke om skivepitelcancer M80701 Körtelcellsatypi M69720 Adenocarcinoma in situ eller misstanke om adenocarcinom M81401 Atypi i cell av oklar typ/annan celltyp M69700 Maligna celler av oklar celltyp/annan celltyp M80009	Besked + kallelse för utredning vid gynmottagning

14.3 Svar utifrån utredning, behandling och uppföljning på gynekologmottagning

Alla svar hanteras av de gynekologmottagningar/kliniker som handlägger kvinnor med avvikelser. Om det finns standardiserade svarsbrev som täcker den kliniska situationen, bör de användas. Sådana brev kan hämtas här.

14.4 Svar till kvinnor i kontrollfil efter behandling

Normalt prov Cyt M00110 samt Normalt prov HPV F02B33	Besked + information om vikten av att delta även vid nästa provtagningstillfälle om 3 år.
Prov med avvikelse inklusive HPV-positiv M091A6	Kallas till gynmottagning för fortsatt provtagning eller kolposkopi, enligt vårdprogrammet.
Normalt prov Cyt M00110 samt Normalt prov HPV F02B33 samt Endocervikala celler saknas M09019 Första gången	Besked + kallelse till ny provtagning inom screeningorganisationen.
Normalt prov Cyt M00110 samt Normalt prov HPV F02B33 samt Endocervikala celler saknas M09019 Andra gången	Besked + kallelse till gynmottagning för kolposkopi.

14.5 Övrig information till kvinnor med cellförändringar

Information till kvinnor med cellförändringar finns även på 1177.se – sök på cellförändringar i livmoderhalsen.

14.6 Innehåll i lokalt formulerade provsvar

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

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

Vårdgivaren bör också

- vara förtrogen med den lokala kommunikationsplanen eller med det nationella underlaget för kommunikationsplan (bilaga 7)
- använda "enkel svenska" och hänvisa till information på främmande språk där sådan finns.

14.7 Kvalitetsindikator

Svarstid inom organiserad gynekologisk cellprovskontroll:

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

KAPITEL 15

Kolposkopi och utredning av avvikande cellprov

15.1 Kolposkopins roll

I samband med den kliniska kolposkopiundersökningen behöver kolposkopisten ta ställning till den fortsatta handläggningen i samråd med patienten. Vårdprogram och flödesscheman finns till stöd för kolposkopisten, men det är en komplex och stor mängd information som ska samlas in och leda till beslut. Alla parametrar kan inte ingå i ett vårdprogram. Den välinformerade patientens önskemål, hennes ålder, screening- och dysplasianamnes och interkurrenta sjukdomar har också betydelse, liksom HPV-typ, kommentarer i cytologi och PAD-utlåtanden, kolposkopistens erfarenhet, möjligheter till framtida uppföljning m.m. Klinisk bedömning blir speciellt viktig när det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Kolposkopi som diagnostisk metod har visat varierande prestanda i olika studier. De mest positiva undersökningarna har lidit av bias och i de som redovisat sämst resultat har man kunnat ifrågasätta utbildning och erfarenhet hos kolposkopisterna. Helt klart kan alla lesioner inte upptäckas kolposkopiskt, ens av erfarna kolposkopister. Svenska studier har visat 83–88 % sensitivitet för att avvikande kolposkopi ska motsvara CIN 2+ [116, 117] och sensitiviteten är högre för CIN 3. Studier har visat att de CIN 2+-förändringar som inte detekteras av erfarna kolposkopister främst är små eller tunna med troligen lägre risk för malignifiering [118].

Sedan många år har försök gjorts att utveckla analysstöd vid kolposkopi grundat på optiska eller fysikaliska egenskaper hos lesioner. Flera produkter finns på den internationella marknaden: DYSIS, ZedScan, Luviva, Truscreen och Niris. Inom ramen för detta vårdprogram har dessa system inte värderats och vårdprogrammet utfärdar inga rekommendationer om dessa.

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

Multidisciplinära konferenser (MDK) med åtminstone representation för kolposkopi, patologi och cytologi bör hållas regelbundet. MDK bör vara forum för diskussion och kollegiala råd om handläggning av svårvärderade patientfall.

15.2 Krav på kolposkopist

Kolposkopi har blivit en relativt specialiserad verksamhet med tydliga professionella krav. Dessa har sitt ursprung i kunskap om risker vid både överbehandling och underbehandling samt behovet av att rationellt och patientsäkert hantera ett ökande antal kvinnor med avvikelser.

Utredning och behandling bör ske av gynekologer med utbildning och erfarenhet i kolposkopi, d.v.s. en kolposkopist. Miniminivå för utbildning är en tredagarskurs motsvarande SFOG:s vidareutbildningskurser eller SK-kurs i kolposkopi. Kolposkopisten bör initialt ha deltagit i eller under handledning ha utfört 20 kolposkopiundersökningar. Man bör kolposkopera minst 50 kvinnor med avvikande cellprover per år. Vid behandling av dysplasi bör läkaren vara kolposkopist och göra minst 25 behandlingar per år.

15.3 Krav på vårdenhet

Vissa krav bör ställas på en gynekologisk mottagning som utreder kvinnor med avvikande prover från gynekologisk cellprovskontroll. Det bör finnas en dysplasiansvarig gynekolog som stöder verksamhetschefen i att mottagningen har rätt kompetens och utrustning. Hen bör ha ett specifikt uppdrag. Arbetet bör organiseras i team och det bör finnas minst en dysplasibarnmorska eller dysplasisköterska med god kunskap om gällande vårdprogram, god erfarenhet av cellprovtagning och av att bemöta kvinnor med cellförändringar.

Möjlighet till bilddokumentation av kolposkopiska fynd bör finnas och patienten bör kunna följa undersökningen på bildskärm om hon så önskar. Bildlagring bör vara integrerad med journalsystemet. Enheten bör delta i lokalt vårdkedjearbete och i multidisciplinära konferenser.

15.4 Kolposkopiundersökningen

För beskrivning av fynd och excisionspreparat bör IFCPC:s terminologi användas [119] (se bilaga 4). Swedescore som är utvecklat för att kolposkopiskt prediktera HSIL rekommenderas för värdering av kolposkopin [120, 121]. 5 %-ig ättikslösning bör ligga kvar på portio minst en minut innan scoring. Applikation av jod ingår i undersökningen.

Tabell 2. Swedescore

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

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

Om mer än tre månader har gått sedan föregående cytologprov bör ett nytt tas. Detta vårdprogram ger i vissa situationer rekommendationer för olika klinisk handläggning utifrån HPV-typ, och generellt gäller att fynd av HPV 16 talar för ett mer aktivt förhållningssätt.

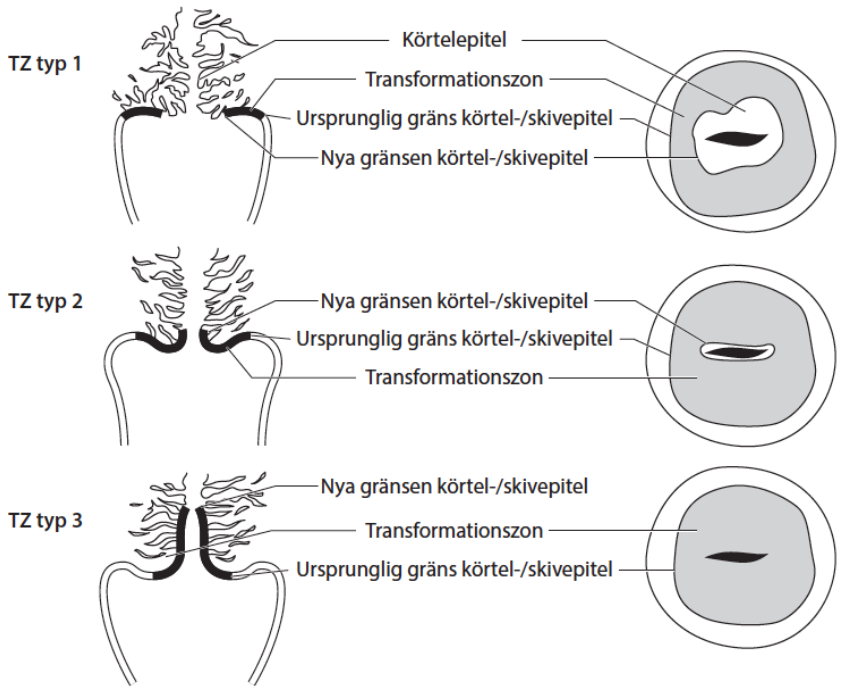
Små biopsipreparat med skarpa instrument minimerar besvären för patienten. Flera studier har visat att fler biopsier än en ger högre detektion av CIN 2+ [122, 123] men det saknas prospektiva studier på populationer med avvikande cytologi.

Det finns ingen metod för endocervikal diagnostik som uppfyller alla krav. Cytobrush har i flera studier visat sig ha likvärdig eller bättre sensitivitet än curettage (ECC), men studierna är små och sensitiviteten för båda metoderna varierar (40–95 %) [124, 125]. Curettage är mer smärtsamt och ger oftare otillräckligt material och har därför liten plats i utredningar. Borstprov har givit bra resultat efter formalinfixering [126], men metoden är oprövad i Sverige. Ingen av metoderna når ner i körtelkryptor och för helt säker diagnostik är man hänvisad till excision.

En strukturerad journalmall bör tas fram nationellt. I avvaktan på en sådan bör följande dokumenteras i patientjournalen och i förekommande fall rapporteras till kvalitetsregister via inmatning eller cytologremiss:

- Skälet till att patienten remitterades.
- Cytologisk och virologisk diagnos som föranledde utredningen (indexprov).
- Historik beträffande screening och avvikande fynd i cervix.
- Om kolposkopin är fullständig/ofullständig, dvs. vilken typ av TZ som förelåg: helt, delvis eller icke synlig squamous columnar juncion (SCJ).
- Lesionens utbredning endocervikalt och/eller vaginalt.
- Kolposkopiska fynd. Swedescore.
- Kolposkopiskt intryck låggradig/höggradig lesion eller tecken på invasion.
- Klockslag där biopsier tagits.

Vid uppföljning med cellprovtagning hos dysplasibarnmorska bör kolposkopisten ge tydlig ordination och planera handläggning vid olika utfall av provsvar.



Figur 10: Typ av transformationszon.

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

Typ 1 TZ är helt ute på ektocervix.
Typ 2 TZ är delvis endocervikalt belägen men SCJ helt synlig.
Typ 3 TZ är delvis endocervikalt belägen men SCJ inte synlig.

15.5 Handläggning utifrån diagnos i HPV-positivt screeningprov (uppdaterat 2018)

En grundläggande princip för både screeningen och den kliniska uppföljningen är att kvinnor med persisterande hrHPV-infektion bör genomgå kolposkopi med intervall som är beroende av HPV-typ även när övriga undersökningsfynd är normala. Kvinnor med positiv HPV-analys bör därför inte släppas till GCK innan de har testat negativt, om inte detta krav kan tillgodoses genom screeningen. Det ska noteras att HPV-positiva kvinnor, 30 år och över, i screening-systemet ska ingå i någon av kontrollfilerna HPV och bli kallade för screening 1 ½ eller 3 år efter senaste cellprov, vare sig detta prov är taget på gynmottagning eller inom screening och oavsett cytologiskt fynd. Det innebär att prover som tas i uppföljning eller av andra skäl skjuter fram den tidpunkt då kvinnan blir kallad för en screeningundersökning. Flödesschema 4 visar hur handläggning kan ske utan att persistent HPV-positiva patienter riskerar att få för långa intervall mellan kolposkopiundersökningar, vilket annars kan komma att ske om inte handläggningen är genomtänkt.

15.5.1 Cytologiska analysen visar: LSILcyt eller ASCUS (uppdaterat 2018)

Rekommendationer

- Kolposkopi utförs 3–4 månader efter indexprovet för kvinnor över 27 år. (GRADE ++[24]) Nytt cellprov bör tas.
- Kolposkopi utförs inom 6 månader från indexprovet för kvinnor 23–27 år. (GRADE ++[25]) (se kapitel Kapitel 13 Triage i GCK samt annan handläggning av avvikande prover vid laboratoriet)
- Om utredningen utfallit normalt, inklusive cytologisk analys, släpps patienten till GCK. Detta sker även om hon är negativ för HPV och har ASCUS eller LSILcyt i den cytologiska analysen. Om kvinnan är fortsatt HPV-positiv för samma kategori (16, 18 eller non16/18), har normal cytologi och har fyllt 30 kvarstår hon i respektive kontrollfil HPV. Om hon är positiv för HPV och cytologin visar ASCUS/LSILcyt tas nytt cellprov (analyserat för cytologi och HPV) av barnmorska vid mottagningen efter 1 år. (GRADE +[26]). Om proverna då är normala släpps patienten från mottagningen och återgår till GCK. Om HPV-analysen är positiv görs kolposkopi, oavsett cytologiskt fynd. (Se flödesschema 4.)
- Om px inte tas vid avvikande kolposkopifynd bör detta motiveras i journalen.

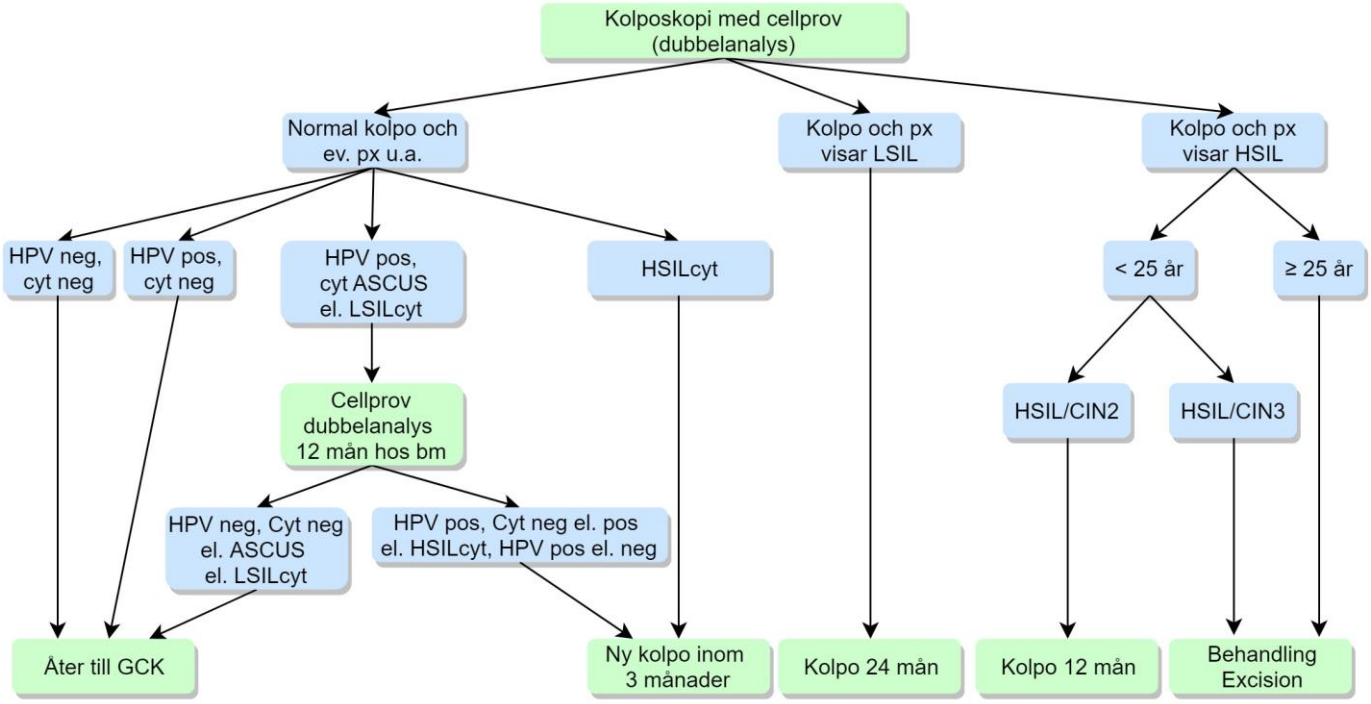
[24] Metaanalys, dos respons men försvagas av att spec. tidsintervall ej studerats
[25] Fall kontrollstudie Hög validitet men ännu opublicerad
[26] Expertbedömning av risk

Om man avvaktar 3–4 månader med kolposkopiundersökning kommer en del lätta förändringar att ha gått i regress. I en metaanalys av 15 studier fann man att 50 % av ASCUS och LSILcyt hade gått i regress efter 6 månader [127], och 40 % av HPV-positiva låggradiga förändringar i en annan studie [128]. 6 månader bedöms dock innebära alltför stor risk för att diagnostik av enstaka prevalenta cancerfall fördröjs. Data för regress efter just 3–4 månader saknas.

Vid normal kolposkopi vid lätta cellförändringar finns det inte någon generell indikation för biopsier, men biopsier kan tas. Litteraturen här är inte entydig. Flera studier har kunnat påvisa förekomst av CIN 2+ vid normal kolposkopi [129] samtidigt som det är ovanligt vid samtidig förekomst av ASCUS/LSIL- cytologi [130]. Flera brittiska studier från centra med tränade kolposkopister har visat att det där är säkert att avstå från biopsi och återföra till 3-årsscreening [131-133]. Inte heller i en USA-studie fann man några CIN 3+ vid uppföljning av normal kolposkopi, och endast 2 % CIN 3+ vid biopsi av acetovithet som kolposkopiskt inte bedömdes vara orsakad av dysplasi [123]. Skäl som talar för s.k. blinda biopsier är förhöjd risk för HSIL på grund av anamnes (ex. upprepade avvikande cytologprov), HPV 16 eller kolposkopist med måttlig eller begränsad erfarenhet.

Observera att om patienten har en persisterande HPV-infektion, d.v.s. var HPV-positiv (för samma HPV typ, om typning gjorts) även vid förra screeningtillfället, ökar risken betydligt att hon har HSIL – ca 60 %[134]. Hon bör då handläggas motsvarande HSILcyt (se nedan).

Flödesschema 4: Cytologiska analysen visar LSILcyt eller ASCUS.
Blå box är fynd/tillstånd. Grön box är åtgärd. Komma (,) i ruta betyder "och". Ex. "HPV pos, Cyt ASCUS el. LSILcyt" betyder "HPV-analys är positiv och cytologisk analys visar ASCUS eller LSILcyt". Diskrepanser mellan cytologi, PAD och kolposkopifynd ska värderas särskilt. Schemat förutsätter fullständig kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se text i vårdprogram.



15.5.2 Analysen visar: Persistent HPV-infektion med normal cytologi (uppdaterat 2018)

Rekommendationer

- HPV16 eller 18-infektion som persisterat mer än 1 år (kallelseintervallet 18 månader minus 6 månader) med normal eller avvikande cytologi bör utredas med kolposkopi inom 3 månader efter att HPV-positivt cellprov nr 2 är taget (GRADE +++[27])
- HPV non-16/18-infektion som persisterat mer än 2 ½ år (kallelseintervallet 3 år minus 6 månader) med normal eller avvikande cytologi bör utredas med kolposkopi inom 3 månader efter att HPV-positivt cellprov nr 2 är taget (GRADE +++[28])
- Provexcision (px) bör ingå i utredningen. (GRADE ++[29]) (Se nedan och flödesschema 5)
- Om utredningen utfaller normalt, d.v.s. dysplasi inte påvisas, återgår kvinnan till GCK med övervakning i Kontrollfil HPV.

Flera studier har visat att den övervägande delen av persisterande HPV-infektioner i åldrarna över 30 år är typspecifika [135]. Om eventuell typning påvisar skifte av HPV-typ räknas infektionen i kliniskt hänseende inte som persistent och risken för CIN 2+ när cytologin är normal är mycket liten [135].

Det finns inte mycket data om kolposkopi av kvinnor med persisterande HPV-infektion. Opublicerade data från interventionsarmen i den randomiserade Swedescreenstudien [134] visar att risken att ha CIN 2+ i PAD är så hög som ca 65 % hos kvinnor som har haft upprepat normal cytologi och där HPV av samma typ har persisterat i 3 år [134]. Detta är en risk som är jämförbar med om en cytologisk analys har visat CIN 2 eller ASC-H. Efter 6 år av HPV-positivitet med normal cytologi är risken för CIN 2+ i PAD över 90 %. Detta är en risk för CIN 2+ i excision som är jämförbar med om en biopsi har visat HSIL/CIN 2–3. Generellt har den stora majoriteten av dessa lesioner också avvikande kolposkopi. Efter i genomsnitt 18 månaders persistens av HPV, och initialt normal cytologi, hade 23 av 28 (82 %) CIN 2+-lesioner avvikande kolposkopi (NPV = 88 %) [116].

Även när HPV-infektion persisterat 6 år med normal cytologi bör kvinnan utredas med kolposkopi inom 3 månader efter indexprovet (HPV-positivt cellprov nr 3).

Flera biopsier bör tas, även vid normal kolposkopi. Vid kolposkopiskt fynd som motsvarar HSIL kan excision utföras utan biopsitagning.

Vid ofullständig kolposkopi (TZ typ 3) bör excision göras, oavsett kvinnans ålder.

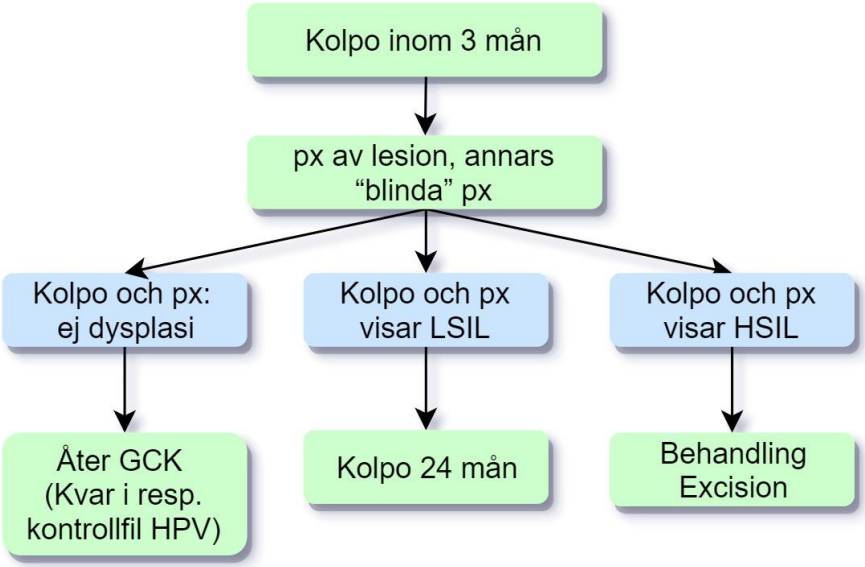
Om utredningen utfaller normalt återgår kvinnan till GCK med övervakning i Kontrollfil HPV.

---

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

Flödesschema 5: Persisterande HPV-infektion (> 1 år HPV 16 och 18), >2,5 år HPV non16(18).

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

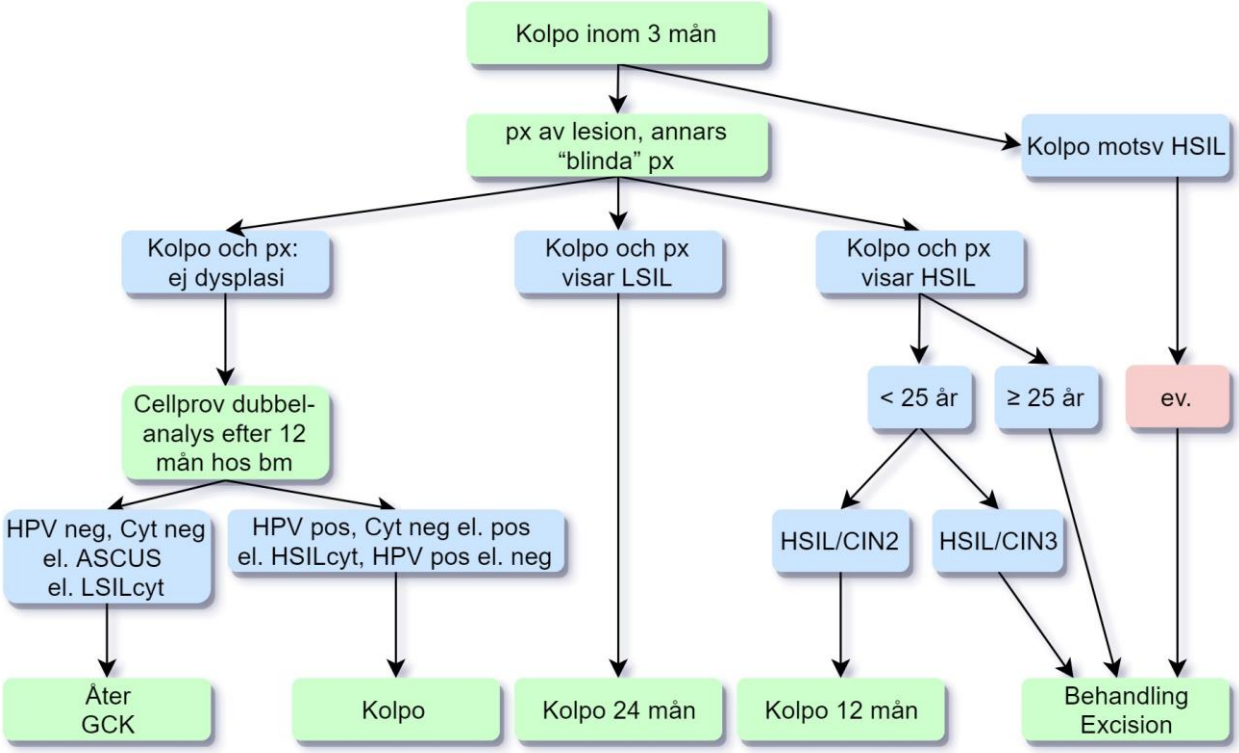


15.5.3 Cytologiska analysen visar: HSILcyt eller ASC-H (uppdaterat 2018)

Rekommendationer

- Kolposkopi utförs inom 3 månader från indexprov.
- HSIL/ASC-H ska alltid leda till PAD. Antingen tas px eller görs en excision.
- Behandling kan utföras utan biopsi om det kolposkopiska fyndet överensstämmer med HSIL, ex. Swedescore ≥ 8.

Flödesschema 6: Cytologiska analysen visar HSILcyt eller ASC-H
Blå box är fynd/tillstånd. Grön box är åtgärd. Komma (,) i ruta betyder "och". Ex. "HPV pos, Cyt ASCUS el. LSILcyt" betyder "HPV-analys är postitiv och cytologisk analys visar ASCUS eller LSILcyt". Diskrepans mellan px och kolpo ska värderas särskilt. Schemat förutsätter fullständig kolposkopi med TZ typ 1 eller 2. Se text i vårdprogram.



15.5.4 Cytologiska analysen visar: (Misstanke om) Skivepitelcancer

Rekommendationer

- Kolposkopi ska utföras utan dröjsmål
- Om excision är lämplig att göra och kan utföras direkt bör sådan göras, annars multipla px
- Operatören bör palpera i samband med kolposkopin för att värdera om det föreligger makroskopisk tumör. Denna palpation ersätter inte senare ev. palpation i narkos för stadieindelning.

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

Rekommendationer

- Kolposkopi inom 3 månader från indexprov oavsett HPV-status.
- Kolposkopin görs av en särskilt erfaren kolposkopist.
- Biopsier tas från TZ och från endocervix tas prov med cytologi eller curette, även om kolposkopifyndet är negativt. Är kvinnan över 40 år rekommenderas ultraljud och endometriebiopsi.
- Om fynden är normala görs förnyad kolposkopi och ny endocervikal provtagning efter 1 år. Därefter cellprov med analys för cytologi och HPV efter ytterligare 1 år och därefter efter 2 år, lämpligen av dysplasi-barnmorska i kolposkopiteamet. Vid normala prover åter till GCK. (GRADE ++[30])

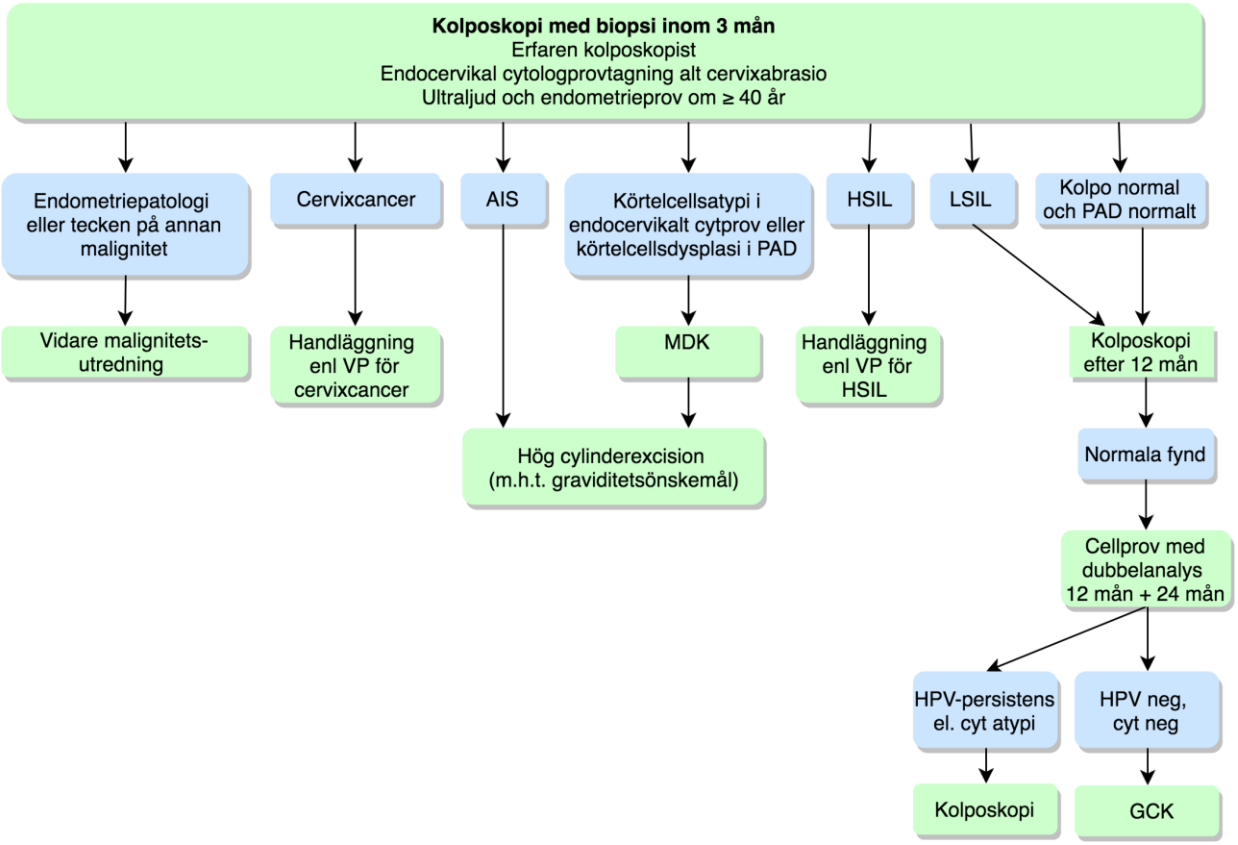
Diagnoserna Körtelcellsatypier och Atypi i celler av oklar/annan celltyp är ovanliga i screeningprov men potentiellt höggradiga förändringar. Körtelcellsatypi signalerar att det redan finns ett adenocarcinom att upptäcka i nästan lika hög grad som HSILcyt signalerar att det finns en skivepitelcancer. Det finns dessutom en risk för senare adenocancer även om kolposkopin är negativ [115]. Detta föranleder upprepad utredning med kolposkopi. Risken för cancer är störst i 30–40 års ålder [12].

Handläggningen bör inkludera biopsi och innebär att cancerrisken reduceras men också att prevalent cancer kan diagnostiseras tidigt. Till skillnad från vid motsvarande handläggning av HSIL så kvarstår förhöjd risk för cancer under flera år även efter negativ utredning med kolposkopi och biopsi [115]. Därför rekommenderas att alla körtelcellsförändringar remitteras till en särskilt erfaren kolposkopist, som även efter en negativ första kolposkopiutredning bör följa patienten med en ytterligare kolposkopi som inkluderar cellprov med analys för HPV och cytologi, och därefter cellprov med dubbelanalys efter ytterligare 1 år. Cellprovtagningen upprepas 2 år senare (4 år efter indexprov), vid gynmottagning.

Hos unga kvinnor, och i cellprovet för cytologi som tas efter 40 års ålder, kan HPV-negativa körtelcellsförändringar påträffas. I dessa fall bör patienten utredas med kolposkopi med biopsier eftersom HPV inte alltid kan påvisas i adenocarcinom i cervix. I åldrarna över 40 år signalerar körtelcellsförändringar relativt ofta även endometriecancer vilket indicerar ultraljud och endometrieprovtagning oavsett HPV-status. Enligt en metaanalys är risken för cervixcancer dock liten efter HPV-negativa körtelcellsförändringar [136]. Vid Atypi av oklart ursprung bör andra lokaler, främst tuba och ovarium, övervägas om utredningen inte påvisar atypi eller cancer i uterus.

[30] Rekommendation baserad på risk, dokumenterad i observationsstudier

Flödesschema 7: Cytologiska analysen visar: Körtelcellsatypi (ej AIS) eller Atypi i celler av oklar/annan celltyp
Blå box är fynd/tillstånd. Grön box är åtgärd. Diskrepans mellan px och kolposkopi ska värderas särskilt. Se text i vårdprogram



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

Rekommendationer

- Kolposkopi görs utan dröjsmål av en särskilt erfaren kolposkopist.
- Hos HPV-negativa kvinnor över 40 års ålder bör ultraljud och endometrieprovtagning utföras.
- Cylinderexcision bör utföras, i samråd med patienten, om den initiala utredningen inte har påvisat endometriecancer.

Detta är en ovanlig cytologisk diagnos som ställdes i 171 fall i Sverige 2014 (0,02 % av alla cytologiska prov). Risken för invasiv cancer är hög, ca 70 %. Kolposkopi är svårt. Ofta föreligger samtida skivepitelförändringar som kan värderas kolposkopiskt men körtelcellsförändringar har i sig inga distinkta kolposkopiska tecken. Kolposkopierna bör samlas på få händer. Utredningen bör göras skyndsamt.

15.5.7 Två ej bedömbara screeningprover i rad

Rekommendation

- Kolposkopi görs inom 3 månader från att det andra obedömbara provet togs.

Flera studier har visat ökat risk för cancer efter ett obedömbart cytologiskt prov [137, 138].

15.6 Vid cytologisk skivepitelatypi och ofullständig kolposkopi – TZ typ 3

Även dessa patienter kommer som regel till undersökningen som HPV-positiva. Förutsätter att kolposkopisten har försökt manipulera med vaginaltång, öronpinne och/eller endocervikalt spekulum.

15.6.1 Persistent HPV-positiv* och ofullständig kolposkopi

Rekommendationer

- Om kolposkopin inte påvisar förändring som kan biopseras bör diagnostisk excision utföras. (GRADE ++[31])
- Östrogenbehandling alternativt misoprostol kan övervägas för att förbättra kolposkopiundersökningen (se nedan).
- Vid 6 års HPV-persistens bör excision utföras. (GRADE ++[32])

* > 12 mån persistens vid HPV16 eller HPV18. > 30 mån persistens när analyserna har visat HPV non16/18.

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

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

Rekommendationer

- Nytt cellprov analyserat för cytologi bör tas vid kolposkopin. Provet kan tas fraktionerat.

Kvinnor i barnafödande ålder:

- Klinisk bedömning men excision bör undvikas. Px kan tas nära yttre modermunnen även om den synliga delen av TZ är normal. Ny kolposkopi efter 6 månader kan övervägas, alternativt tidigare kolposkopi efter vaginalt misoprostol 3 timmar före undersökning eller p-piller 10–21 dagar. (GRADE +++[33])

[31] Rekommendation baserad på kraftig risk i observationsstudier
[32] Rekommendation baserad på kraftig risk i observationsstudier
[33] Flera små randomiserade studier med konsistent effekt

Kvinnor efter barnafödande ålder:

- Lokalt östrogen i minst 6 veckor bör prövas. Excision kan övervägas när riskerna för stenos vägts mot risken för cancerutveckling.

Det finns inga prospektiva studier kring handläggning. De retrospektiva studierna är få och inte helt samstämmiga. Ett samtidigt taget cellprov som är benignt ger liten risk för HSIL och inga cancerfall i en studie [139] medan samtidigt cytologprov med ASCUS/LSIL gav 30 % risk för HSIL.

Begreppet Ofullständig kolposkopi rymmer allt ifrån en SCJ som är högt belägen och där kolposkopin inte kan säga något om området i närheten, till kolposkopi där merparten av SCJ är synlig och signifikanta lesioner är mycket osannolika. Några mindre studier har visat god effekt av lokalt östrogen där ca 50–83 % av Ofullständig kolposkopi blir Fullständig, [140, 141] även hos premenopausala kvinnor med 50 µg estradiol vaginalt dagligen i 7 dagar [142]. Även p-piller i 10 dagar har haft god effekt premenopausalt [143] Misoprostol (400 µg vaginalt) har också god effekt i alla åldrar (Cave! tidig graviditet) [144]. I kontrollarmen på en studie fick 30 % fullständig kolposkopi utan behandling [144].

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

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

Rekommendationer

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

Vid HSIL bör hela transformationszonen undersökas.

15.7 Uppföljning av patient som uteblir

Ansträngningar bör göras för att nå patienten och erbjuda ny undersökning med lyhördhet för särskilda behov och önskemål. Bland patienter som uteblir ofta är det t.ex. erfarenhetsmässigt vanligt med psykisk ohälsa och dålig erfarenhet av gynekologiska undersökningar. Utifrån ett perspektiv om jämlik vård bör upprepade inbjudningar göras, framför allt då risken för kvinnan för cancerutveckling när hon inte fullföljer utredning eller behandling bedöms som hög. I bilaga 5 redovisas rimliga åtgärder.

15.8 Rapportering till kvalitetsregister

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

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

Inrapportering sker via klinisk cellprovsremiss (se bilaga 2) när cytologprov tas samtidigt med kolposkopin. I annat fall genom direkt inrapportering via formulär i Processregistret.

15.9 Kvalitetsmått

Mått	Målnivå	Kommentar
Andel ASCUS/LSILcyt i screening som följts upp inom 6 månader efter provtagningsdatum	≥ 90 %	Processregistret mäter cellprover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år. Cellprov med HPV-analys och/eller cytologisk analys, PAD och/eller kolposkopi räknas som uppföljning. Kolposkopi utan morfologi registreras separat.
Andel HSILcyt i screening som följts upp med histopatologi inom 3 månader efter provtagnings-datum	≥ 90 %	Processregistret mäter cellprover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år. PAD räknas som uppföljning.
Andel excisionsbehandlingar (koner) utan dysplasi	Alla åldrar: ≤ 15 % < 40 års ålder: ≤ 10 %	Redovisas som 1) benigna excisions-behandlingar hos alla samt 2) benigna excisionsbehandlingar hos kvinnor < 40 års ålder.
Andel koner med HSIL/AIS i PAD	< 40 års ålder: ≥ 75 %	
Negativa re-behandlingar		Re-behandlingar med benignt PAD. Ska vara minimalt, men ingen målnivå är uppställd.

KAPITEL 16

Handläggning efter utredning som visar dysplasi

Rekommendation

- Kvinnor med cervixdysplasi bör rekommenderas att inte röka. (GRADE +++[34])

16.1 Naturalförlopp och exspektans

Det finns flera faktorer att ta hänsyn till vid beslut om exspektans eller behandling av dysplasi. Syftet med behandling är att ta bort precancerösa lesioner för att hindra progress till cancer. Men olika dysplastiska lesioner och HPV-typer har olika tendens till progress respektive regress [145, 146]. Behandling, men även lesionen i sig, kan öka risken för förtidsbörd och sena missfall. Flera riskfaktorer för cervixdysplasi och förtidsbörd är gemensamma varför detta är svårtolkat [147-149]. Beslut om aktiv exspektans eller behandling tas av kolposkopisten i samråd med patienten.

En förutsättning för aktiv exspektans är att kvinnan förväntas kunna följa den rekommenderade kontrollplanen.

Viktigast vid beslut om handläggning är histopatologisk diagnos mot bakgrund av cytologiska och kolposkopiska fynd, HPV-status, kvinnans ålder, framtida fertilitetsönskemål och eventuell immunsupprimerande sjukdom eller behandling. Se kapitel 18 Screening, utredning, behandling och uppföljning av särskilda grupper, för handläggning vid graviditet och immunsuppression.

Vid histopatologisk CIN 3 är HPV 16 den dominerande HPV-typen, som tillsammans med vissa andra HPV-typer, framför allt HPV 18 och 45, är förenat med snabbare progress till cancer än övriga högrisktyper [146]. Rökning ökar risken för att utveckla HSIL och cervixcancer. Risken ökar med tiden och är dubblerad för rökare jämfört med icke-rökare. Efter rökstopp minskar risken [150]. Hos rökare persisterar HPV-infektion dubbelt så ofta som hos kvinnor som aldrig rökt [151].

16.2 Medicinska risker med behandling

Det finns i observationsstudier evidens för ett samband mellan konisering och prematurbörd. Vid slyngexcision är risken dubblerad, men när studiegruppen begränsas till kvinnor med histopatologisk dysplasi och excisionslängd (tidigare benämning ”konhöjd”) < 10 mm som jämförs med kvinnor som gjort en biopsi och har dysplasi, har man hittills inte kunnat påvisa någon riskökning [147, 149, 152]. Vid excisionslängd > 10 mm ökar risken. I en stor studie är riskökningen 6 % per mm ökning av excisionslängden över 12 mm [153]. Upprepade slyngexcisioner ökar risken för prematurbörd tre till fyra gånger [153-156].

[34] Observationsstudier och interventionsstudier med stark effekt

En metaanalys tyder på ökad risk för sena missfall efter excisionsbehandling, ingen ökning för tidiga missfall och inget samband med svårighet att bli gravid efter behandling [148].

Postoperativ blödning och infektion förekommer. Cervixstenos kan bli ett problem under uppföljning [157, 158] och orsaka instängd blödning med smärtor hos menstruerande kvinnor och möjligen också dölja symtomgivande blödning vid eventuell endometriecancer. Se kapitel Kapitel 19 Bieffekter av cervixscreening.

16.3 Rutiner på mottagningen

Rekommendationer

- Kontroller vid aktiv exspektans som innefattar kolposkopi och behandling bör göras av gynekolog med utbildning i kolposkopi, d.v.s. en kolposkopist.
- Kontroller vid aktiv exspektans som inte innefattar kolposkopi bör göras av dysplasibarnmorska efter ordination av kolposkopist som ansvarar för handläggningen.
- Alla kvinnor som behandlas bör först ha genomgått utredning med kolposkopi.
- Behandling av dysplasi bör göras på mottagning i lokalanestesi, eventuellt med sedering. Utvalda fall kan behöva behandling på operationsavdelning och eventuellt i narkos.
- Alla dysplasibehandlingar bör rapporteras till Processregistret inom Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention. Det gäller även hysterektomi där cervixdysplasi varit en indikation eller upptäcks en passent. Excision som led i utredning av avvikande cellprov bör rapporteras som dysplasibehandling.

16.4 Histopatologisk LSIL

Rekommendationer

- Kvinnor med histopatologisk LSIL bör kontrolleras med kolposkopi och cellprov med dubbelanalys med 24 månaders intervall vid persisterande LSIL (GRADE ++[35]). Vid normal kolposkopi, normal cytologi och negativ HPV-analys återgår patienten till GCK.
- Behandling kan väljas vid avslutat barnafödande och persisterande LSIL, särskilt om kvinnan röker (GRADE +[36]).

Histopatologisk LSIL går i regress utan behandling inom 2–5 år i 60–80% av fallen och progredierar sällan till cancer [159]. Det finns få prospektiva studier som undersöker hur snabbt histopatologisk LSIL progredierar. I en studie utvecklades 6 % till CIN 2+ inom 12 månader och 12 % inom 36 månader med en mediantid på 25 månader. Ingen utvecklades till cancer [160]. I en annan studie utvecklades 10,3 % till CIN 2+ och ingen till cancer inom 12 månader [161].

Det finns inga studier som jämför olika kontrollintervall, vad som ska ingå i kontrollerna och hur länge man vid persistens kan vänta med behandling utan att riskera att kvinnan utvecklar cancer mellan kontrollerna. 24 månaders kontrollintervall rekommenderas i normalfallet, men tätare kontroller kan vara rimliga vid försvårande faktorer, ex. HPV 16 eller 18.

[35] Rekommendation baserad på risk rapporterad från observationsstudier
[36] Expertbedömning av risk

16.5 Histopatologisk HSIL/CIN 2 och HSIL/CIN 3

Rekommendationer

- Histopatologisk HSIL hos kvinnor som är 25 år eller äldre vid första diagnostillfälle bör behandlas. (GRADE ++++[37])
- Histopatologisk HSIL som bedöms motsvara CIN 3 hos kvinnor yngre än 25 år bör behandlas. (GRADE ++++[38]).
- Histopatologisk HSIL som bedöms motsvara CIN 2 hos kvinnor yngre än 25 år bör handläggas med aktiv exspektans (GRADE ++[39]). Kontroller bör göras med kolposkopi, cellprov med dubbelanalys och eventuellt px med 12 månaders intervall. Vid normal kolposkopi, ev. px och cytologisk analys bör cellprov med dubbelanalys tas av dysplasibarnmorska efter 12 månader. Vid cytologisk avvikelse görs ny kolposkopi. Vid endast positiv HPV-analys tas nytt prov med dubbelanalys efter ytterligare 12 månader. Vid kvarstående HPV-positivitet görs ny kolposkopi. Vid normala prover under uppföljningen, inklusive HPV-analys, kan patienten direkt återgå till GCK.
- Vid CIN 2 som persisterar 24 månader är behandling att föredra. (GRADE +[40])
- Behandling bör göras efter histopatologisk verifikation, men kan göras vid cytologisk HSIL om kolposkopibilden motsvarar HSIL. (GRADE ++[41])

Histopatologisk HSIL inkluderar CIN 2 och CIN 3, vilka skiljer sig vad gäller regressionstendens. Obehandlad CIN 2 går i regress i 40–43 % av fallen. 35 % progredierar till CIN 3 och 5 % till cancer. CIN 3 går i regress i 30–32 % av fallen, och 14–31 % progredierar till cancer [147, 162].

I en studie från Nya Zeeland där kvinnor med histopatologisk CIN 3 lämnats obehandlade, hade 11 % utvecklat cancer inom 5 år, 17 % inom 10 år och 31 % inom 30 år. Av de 92 kvinnor som hade persisterande CIN 3 i 24 månader, utvecklade 50 % cancer [162].

Under 25 års ålder är incidensen hög för CIN 2, men låg för cervixcancer [159]. Regressionsfrekvensen vid histopatologisk CIN 2 är högre än hos äldre [159]. Fyra studier som gjorts på kvinnor yngre än 25 år med histopatologisk CIN 2 som handlagts med aktiv exspektans har visat att 40–74 % går i regress inom 24 månader. Ingen kvinna utvecklade cancer i någon av studierna [163].

I en prospektiv studie följdes 95 kvinnor mellan 13 och 24 år med histopatologisk CIN 2. 38 % gick i regress på 1 år, 63 % på 2 år och 68 % på 3 år. Efter 3 år hade 15 % progredierat till CIN 3 [112].

Det finns mycket få studier om aktiv exspektans av CIN 2 hos kvinnor över 25 år. I en prospektiv randomiserad studie där aktiv exspektans jämförts med behandling ingick även äldre kvinnor. 44 % av fallen med CIN 2 gick i total regress på 12 månader med en genomsnittlig tid på 8,3 månader. 23 % progredierade till CIN 3, de flesta vid 9 månaders kontroll. Ingen progredierade till cancer på 12 månader. Kontroller gjordes med kolposkopi och cytologi var tredje månad. Alla som progredierade diagnostiserades med kolposkopi [164].

---

[37] Observationsstudier med kraftig effekt
[38] Observationsstudier med kraftig effekt
[39] Observationsstudier om rimlig balans effekt/biverkan
[40] Expertbedömning av risk
[41] Observationsstudier

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

16.6 Behandling av skivepiteldysplasi

Rekommendationer

- Vid behandling av TZ typ 1 bör låg excision (6–9 mm) göras (GRADE +++). Slyngexcision bör väljas av kostnadsskäl.
- Vid behandling av TZ typ 2 bör excisionen göras så hög att hela lesionen tas bort mot endocervix (GRADE ++++). Slyngexcision bör väljas av kostnadsskäl.
- Vid behandling av TZ typ 3 bör hög excision (> 15 mm) göras. (GRADE +++)
- Vid dysplasi centralt med tydlig gräns mot en utbredd låggradig lesion kan man hos kvinnor som inte avslutat sitt barnafödande, välja att resekera den höggradiga lesionen och destruera den perifera för att spara vävnad. (GRADE +)
- Vid dysplasi till resektatets rand, bör reoperation inte göras utan föregående verifikation av kvarvarande dysplasi. (GRADE +++).
- Vid kvarstående dysplasi efter behandling bör reexcision göras. Hysterektomi kan väljas vid kvarstående dysplasi efter upprepade behandlingar om patienten har avslutat sitt barnafödande. (GRADE +)
- Behandling av HSIL bör utföras inom 8 veckor efter biopsi.

Målet är att avlägsna lesionen helt på ett sådant sätt att bedömningen av histopatologi och radikalitet blir optimal. Singelpreparat bör eftersträvas, excision bör göras under kolposkopisk kontroll [165], och vid hysterektomi bör vagina undersökas med jod för att undvika kvarvarande lesion postoperativt.

Excisionens längd bör vara minst 6 mm för att excidera dysplasi i kryptor. Mätningar av hur djupt ner i kryptor CIN 3 sträcker sig har visat ett medelvärde på 1 till 2 mm med maximum 5,22 mm och medelvärde + 3SD 3,80 mm [166, 167]. Ofullständig excision, särskilt vid endocervikal resektionskant, är en viktig prediktor för återkommande dysplasi [163, 168].

Endocervikalt prov rekommenderas inte rutinmässigt vid excision av skivepiteldysplasi, men vid tveksamhet om radikalitet kan px vid endocervikal resektionsrand tas eller cervixabrasio göras. Borstprov för cytologi från endocervix rekommenderas inte vid excision då kriterier för bedömning saknas.

En metaanalys om kvarvarande skivepiteldysplasi efter excision visade dysplasi i 18 % när resektionsränder inte var fria och i 3 % vid fria resektionsränder [168]. Ny behandling bör därför i normalfallet inte göras utan verifikation av kvarvarande dysplasi. Kvinnor som är 50 år eller äldre och vid behandling av skivepiteldysplasi har dysplasi till endocervikal excisionskant, har i observationsstudier visat sig vara en högriskgrupp för kvarvarande och återkommande dysplasi [169, 170]. När behandlingskontroll inkluderar analys för HPV ökar sensitiviteten att upptäcka ofullständig behandling [171].

16.7 Histopatologisk adenocarcinoma in situ

Rekommendationer

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

AIS är svårare att kolposkopiskt identifiera än HSIL och kan finnas högt upp i cervikalkanalen. 15 % är multifokala.

AIS i resektionsrand är en viktig prediktor för kvarvarande dysplasi och invasiv cancer. En metaanalys från 2014 av 35 studier visar 16,5 % restdysplasi och 0,6 % invasiv cancer om AIS inte finns i resektionsrand, och 49,3 % restdysplasi och 5,9 % cancer om AIS finns i resektionsrand [172].

Efter excision återfinns AIS hos 3 % av kvinnor där AIS inte finns i resektionsrand och hos 17 % av de som har AIS i resektionsrand [172, 173].

Vid retrospektiva jämförelser mellan knivkon, laserkon och slyngexcision, ger slyngexcision signifikant högre frekvens excisioner med AIS i resektionsrand, men vid excisioner utan AIS i resektionsrand är frekvensen restdyplasi jämförbar [174].

Om cervixabrasio görs efter att konen tagits ut, ökar möjligheten att förutsäga risken för kvarvarande dysplasi [175].

Vid konservativt behandlad AIS är positivt HPV-test under uppföljning den mest signifikanta oberoende prediktorn för progress till cancer [176].

16.8 Handläggning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF) vid screeningupptäckt livmoderhalscancer

Rekommendationer:

- Vid stark klinisk misstanke om livmoderhalscancer vid gynekologisk undersökning bör kolposkopisten starta SVF.
- Vid kolposkopisk misstanke om mikroinvasiv cervixcancer bör snabbsvar begäras på histopatologisk undersökning av biopsi eller excisionspreparat. Cellprov tas med analys för HPV.
- När histopatologisk undersökning på biopsi eller excisionspreparat visar invasiv livmoderhalscancer bör kolposkopisten starta SVF.

Vid stark klinisk misstanke om livmoderhalscancer vid gynekologisk undersökning bör kolposkopisten starta SVF. Cellprov med analys för HPV och biopsi tas och remissen till histopatologisk undersökning märks SVF. MRT lilla bäckenet beställs och remissen märks SVF. B-Hb, S-kreatinin, längd och vikt mäts. Remiss utfärdas till regional enhet för gynekologisk cancer med sådan rutin att remissen är mottagen där senast nästföljande dag. Remissen bör innehålla alla uppgifter enligt SVF. Kvinnan ges information enligt riktlinjerna för SVF och kontaktsjuksköterska.

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

När histopatologisk undersökning på biopsi eller excisionspreparat visar invasiv livmoderhalscancer bör kolposkopisten starta SVF enligt ovan med undantaget att vid stadium IA1 beställs inte MRT lilla bäckenet. För stadium IA1 och IA2 görs eftergranskning av den histopatologiska undersökningen av referenspatolog. Remittering för eftergranskning görs enligt regionala riktlinjer. Om diagnosen efter eftergranskning är livmoderhalscancer stadium IA1, icke neuroendokrin cancer, återremitteras patienten till inremitterande kolposkopist. Denne tar ställning till om enkel hysterektomi ska göras eller om konisation är tillräcklig, ansvarar för vidare åtgärder och uppföljning samt avslutar SVF.

Vid utredning av screeningfynd kan livmoderhalscancer upptäckas vid kolposkopi, i biopsi eller i excisionspreparat.

Enligt statistik från NKCx diagnosticerades 29 % av all livmoderhalscaner i Sverige 2002-2011 vid utredning av screeningfynd. Hos kvinnor under 35 år var 54 % av all livmoderhalscancer screeningupptäckt. Screeningupptäckt livmoderhalscancer utgjorde 85 % av de fall som behandlades fertilitetsbevarande med konisering eller trachelektomi.

Kolposkopisten bör därför ha god kunskap om det nationella vårdprogram för livmoderhalscancer och den plan för standardiserat vårdförlopp för livmoderhalscancer som är framtaget och inom kort kommer att fastställas (aktuellt läge juni 2016). Ovanstående rekommendationer sammanfattar vad kolposkopisten bör göra enligt SVF vid välgrundad misstanke om livmoderhalscancer.

Enligt SVF bör patienten få en namngiven kontaktsjuksköterska senast i samband med att tid ges för utredning på regional enhet för gynekologisk cancer. Många enheter som handlägger utredning av screeningprover har en dysplasibarnmorska. Denna bör ha goda kunskaper om livmoderhalscancer och bör kunna fungera som kontaktsjuksköterska från start av SVF tills ansvaret överlämnas till kontaktsjuksköterska på regional enhet för gynekologisk cancer.

Se också Livmoderhalscancer och vaginalcancer Nationellt vårdprogram

16.9 Åtgärder för att minska per- och postoperativa komplikationer

Rekommendationer

- Vid excisionsbehandling bör vasopressinanalog användas i kombination med lokalanestesi. (GRADE ++++[42])
- Vid större excisioner kan tranexamsyra användas postoperativt. (GRADE ++++[43])
- Vid beslut om excisionsbehandling kan östrogenbehandling diskuteras med postmenopausala kvinnor. (GRADE +[44])

En Cochrane-review från 2013 har analyserat 12 randomiserade studier om interventioner att förhindra blödning vid behandling av cervixdysplasi. Den visade att vasopressin i kombination med lokalanestesi signifikant reducerar risken för blödning som kräver sutur eller ytterligare vasopressin för hemostas. Tranexamsyra reducerar signifikant risken för sekundär, men inte primär blödning efter excisionsbehandling med kniv eller laser. Suturer minskar risken för blödning, men ökar risken för svårigheter vid uppföljning på grund av ökad risk för cervixstenos och ofullständig kolposkopi vid uppföljning. Monsels lösning eller pasta (järnsulfat) används världen över för hemostas, och pastan har visat sig lika effektiv som fulguration av sårhålan med kulelektrod [177, 178]. (Det senare är en metod som inte bör användas mer än selektivt för enstaka blödande kärl.) Inga studier har återfunnits för andra hemostatiska substanser.

Cervixstenos efter konisering är vanligare hos post- än premenopausala kvinnor. Det finns mycket litet underlag för rekommendationer om östrogenbehandling för att förebygga cervixstenos. En liten retrospektiv studie har visat att risken för en postmenopausal kvinna att utveckla cervixstenos efter laserkon är signifikant lägre om hon har östrogenbehandling mot klimakteriebesvär än om hon inte har det [179]. Det finns inget underlag för att ge rekommendationer om lokal östrogenbehandling.

16.10 Omhändertagande av excisionspreparat

I en bilaga till Nationellt vårdprogram för cervixcancer har KVAST-gruppen i gynekologisk patologi beskrivit hantering av excisionspreparat. http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/livmoderhals/. I första hand bör preparatet skäras upp i längsriktningen och nålas upp utvikt på korkplatta. När detta i ovanliga fall inte är möjligt för tunnare preparat monteras det med epitelytan uppåt och markering med nål i avvikande färg kl 12. Monteringsanvisningar bör stämmas av i lokal vårdkedjegrupp. (Se också kapitel 12.3 Histopatologisk undersökning)

[42] Flera RCT i systematisk review
[43] Flera RCT i systematisk review
[44] Observationsstudie av begränsad kvalitet

16.11 Mätning av excisionspreparat

Rekommendation

- Excisionslängd bör mätas på ofixerat preparat av operatören och rapporteras till Processregistret inom Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (GRADE +++[45]) (se bilaga 6).

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

Excisionslängd (tidigare benämnd ”konhöjd”) mätt från ektocervix till endocervikal resektionsyta är vanligt i studier. Excisionsvolym förekommer, beräknad efter mätning på konen eller mätt genom nedsänkning i vätska [171] men metoden är inte etablerad, det är osäkert om det tillför något utöver mätning av längd och det finns ingen standard för mätning.

Mätning av excisionslängd relaterad till typ av transformationszon är en viktig parameter för kvalitetskontroll av överbehandling. Metoder för detta återfinns i bilaga 6.

16.12 Kvalitetsindikator

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

[45] Starka samband i observationsstudier beträffande effekt och biverkningsrisk

KAPITEL 17

Uppföljning efter dysplasibehandling

Rekommendationer

Uppföljning på gynmottagning för att utesluta kvarstående dysplasi

Behandlingskontroll

- Efter behandling av skivepiteldysplasi:
  Cellprov tas med analys av HPV och cytologi (dubbelanalys) 6 månader postoperativt. (GRADE ++++[46])
- Efter behandling av adenocarcinoma in situ (AIS):
  Cellprov tas med analys av HPV och cytologi (dubbelanalys) vid 6 månader och 18 månader postoperativt. (GRADE +[47])
- Om klinisk misstanke finns att behandlingen av dysplasin varit ofullständig kan uppföljningen ske med cellprov med dubbelanalys efter 4 månader.
- Uppföljningsproven tas lämpligen av barnmorska.
  Om endocervikala celler saknas i uppföljningsprovet ska cellprovet tas om.
- Efter hysterektomi pga. dysplasi
  Cytologprov med dubbelanalys från vaginaltoppen efter 6 månader. (GRADE +[48])

Utfall av behandlingskontroll

- Vid negativ HPV och normal cytologi
  Kvinnan remitteras till Kontrollfil efter behandling.
- Vid negativ HPV och ASCUS/LSILcyt
  Kontroll med ny dubbelanalys inom ytterligare 6 månader. Vid avvikelse i andra dubbelanalysen efter behandling kallas patienten för kolposkopi.
- Vid negativ HPV och HSILcyt/ASC-H
  Kolposkopi inom 3 månader efter att provet togs. Ny dubbelanalys. Biopsi av synliga förändringar.
- Vid positiv HPV och normalt cellprov
  Kontroll med ny dubbelanalys inom ytterligare 6 månader. Vid avvikelse kallas patienten för kolposkopi.

[46] Beträffande att tillägg av HPV test i uppföljningen ökar säkerheten; flertal konsistenta observationsstudier med stark effekt
[47] Expertbedömning
[48] Expertbedömning

- Vid positiv HPV och ASCUS/LSILcyt/HSILcyt
  Kolposkopi inom 3 månader efter att provet togs. Ny dubbelanalys. Biopsi av synliga förändringar.

Uppföljning i Kontrollfil efter behandling för att finna nytillkomna förändringar

Patienter med behandlad HSIL eller AIS bör remitteras till Kontrollfil efter behandling. Detta innebär uppföljning vart 3:e år inom screeningprogrammet med cellprov för analys av HPV och cytologi (dubbelanalys). Kontrollerna fortsätter upp till hög ålder tills kvinnan, i samråd med provtagande barnmorska, beslutar avsluta dem. (GRADE +++[49]) Patienter som hysterektomerats med HSIL eller AIS i preparatet eller tidigare haft HSIL (CIN2 - 3) eller AIS bör som långtidsuppföljning erbjudas ett prov med dubbelanalys vid gynekologisk mottagning 5 år efter hysterektomi. (GRADE+[50])

17.1 Bakgrund

Uppföljning efter behandling av dysplasi sker för att utesluta kvarstående dysplasi och HPV-infektion samt för att upptäcka nytillkommen dysplasi.

Kvarstående dysplasi beror på ofullständig behandling av dysplastiska förändringar. Förändringar upptäckta under de första två åren efter behandlingen betraktas generellt som kvarstående. Uppföljande besök på mottagningen syftar till att utesluta kvarstående dysplasi. Kvinnor som en gång har utvecklat höggradig dysplasi har under resten av livet en ökad risk att få ny dysplasi, och livstidsrisken för cervixcancer är fördubblad jämfört med hela befolkningen. Incidens och dödlighet i cervixcancer ökar kraftigt när kvinnorna blir äldre [19, 180, 181]. Detta motiverar särskild långtidsuppföljning i kontrollfil av dessa kvinnor. Sjukvården ska erbjuda kvinnan uppföljning, både som behandlingskontroll och långtidsuppföljning, och ansvaret för detta bör inte läggas på den enskilda kvinnan.

17.2 Uppföljning för att utesluta kvarstående dysplasi

17.2.1 Uppföljning med cellprov med analys för cytologi och HPV

Uppföljning med dubbelanalys har visat bäst sensitivitet att upptäcka kvarstående risk för dysplasi. I riktlinjer från USA 2001 och 2012 samt brittiska riktlinjer (NHSCSP Publication No 20 2010) rekommenderas HPV-DNA-test tidigast 6 månader efter behandling. I en svensk uppföljningsstudie av kvinnor som genomgått slyngexcision (LEEP kon) med normal dubbeltestning (HPV och cytologi) efter 6 till 12 månader hade ingen utvecklat CIN 2+ vid ytterligare uppföljning efter 3 år (n = 275)[182]. I andra uppföljningsstudier efter behandling av dysplasi har risken att inom 5 år utveckla CIN 2+ efter normal dubbelanalys vid 6 och 24 månader visat sig vara 1,0 % vilket motsvarar eller till och med är lägre än risken hos kvinnor som kallas till cervixscreening utan tidigare dysplasi [183]. Risken att utveckla CIN 2+ inom 10 år har visats vara 3,6 % (95 % CI 1,1–10,7 %) efter behandling, om cellprov med dubbelanalys har används vid uppföljning. Risken att utveckla CIN 3 eller cancer har visats vara noll (95 % CI 0,0–5,3 %) inom 10 år efter normal dubbelanalys [184]. Vid jämförelse med fem olika HPV-test

[49] Observationsstudier av mycket hög risk om screening upphör
[50] Expertbedömning

visade alla HPV-testen liksom cytologi 100 % sensitivitet för att upptäcka kvarstående CIN 3 efter behandling [185].

Negativt HPV-test efter behandling ger minskad risk för att ny dysplasi utvecklas på medellång sikt (upp till 10 år) även om studieresultaten varierar om hur stark prediktor testet är [181, 186-188].

En hälsoekonomisk studie från England visar att uppföljning med cellprov med dubbelanalys vid 6 månader är effektivare och kostnadsbesparande jämfört med upprepad cytologisk uppföljning [189].

17.2.2 Kolposkopi

Kolposkopi ökar möjligheten att upptäcka förändringar efter konisering men tillskottet motiverar inte resursbehovet. Kombinationen cytologi och HPV-analys ger högre känslighet än cytologi tillsammans med kolposkopi. Om första uppföljning efter behandling visar HPV-positivitet och cytologisk avvikelse bör kolposkopi utföras (se flödesschema 8) [180].

17.2.3 Utläkning av HPV-infektion efter behandling

De flesta kvinnorna läker ut HPV-infektionen redan 3 månader efter konisering [190]. I en systematisk översikt visade sex studier att vid uppföljning efter 6–12 månader med hrHPV-test hade 2–24 % av patienterna kvarvarande eller ny hrHPV-infektion [191]. I fem andra studier med uppföljningstid 24–36 månader efter behandling hade 5–21 % hrHPV vid provtagning [191]. Vid negativt hrHPV-test har studier visat ett negativt prediktivt värde för cytologisk CIN 2+ inom 36 månader på 99 % [192, 193]. I uppföljningsstudien från Lund hade 65 % ingen detekterbar hrHPV vid 6 månaders uppföljning, och vid uppföljning 36 månader efter behandling hade 9,9 % (n = 25/253) hrHPV men ingen kvinna hade CIN 2+ vilket ger ett negativt prediktivt värde på 100,0 % (95 % CI 99,8–100,00 %) [182].

17.2.4 Uppföljning av kvinnor med HPV-positivitet men normal cytologi

Det finns inga data för behandlad CIN 2+ med HPV-positivitet med normal cytologi.

I en obehandlad population är risken för histologisk CIN 3+ 12 månader efter HPV-positivitet och normal cytologi estimerad till 0,08–4,1 % [194, 195]. Med ökande ålder ökar risken för cervixcancer hos kvinnor med persisterande HPV-infektion [196].

17.2.5 Uppföljning av kvinnor med negativ HPV men ASCUS eller LSILcyt

Hos kvinnor i screening med negativ HPV men ASCUS är risken för CIN 2+ ca 1 % inom 2 år [197, 198]. Vid HPV-negativ LSILcyt har risken för HSIL visat sig vara ca 3 % vid uppföljning inom 1 år [199]. I en dansk uppföljningsstudie med enbart HPV-test har man funnit att risken för CIN 2+ vid negativt HPV-test efter behandling vid 3, 5, 10 år var 0,7 %, 0,9 och 5,7 % [200].

17.2.6 Uppföljning av adenocarcinoma in situ behandlad med excision

HPV-test är det känsligaste testet för att upptäcka kvarstående adenocarcinoma in situ [201]. Den beräknade 5-årsrisken för höggradig dysplasi inklusive AIS är med ett negativt HPV-test 3,7 %

och med normal dubbelanalys 2,4 % [202]. Vid två normala dubbelanalyser är risken för höggradig dysplasi 1,5 % inom 5 år [202].

17.2.7 Uppföljning efter hysterektomi

Kvinnor som genomgått hysterektomi som behandling för höggradig dysplasi har en risk för framtida insjuknande i vaginalcancer som överstiger risken för cervixcancer i den åldersmatchade befolkningen och är även högre än för kvinnor som behandlats med excision. Kvinnor som tidigare haft CIN3 och hysterektomeras har också en signifikant förhöjd risk. (Personligt meddelande P Sparén 2016, Analys gjord av svenska registerdata för detta [203]). Emellertid finns det osäkerhet kring värdet av långtidsuppföljning i denna grupp för att förebygga vaginalcancer och data saknas i stort sett helt. Studier inom området är angelägna. Nationella rekommendationer om utredning av vaginala förändringar bör tas fram.

Behandlingskontroll med cellprov från vaginaltoppen, med dubbelanalys, är motiverad och rekommenderas ske 6 månader efter behandling (hysterektomin) på samma sätt som efter excisionsbehandling. Dessutom rekommenderas ett uppföljande cellprov med dubbelanalys 5 år efter hysterektomi för dessa patienter för att i första hand exkludera eventuell ny dysplasiutveckling. Provet kan tas av dysplasibarnmorska och ansvaret för denna uppföljning bör primärt ligga på opererande klinik. Dessa kvinnor bör därmed kunna avföras från screening i likhet med övriga totalt hysterektomerade.

17.2.8 HPV-vaccination efter behandling

Det finns inte vetenskapligt underlag för att rekommendera HPV-vaccination efter behandling.

17.3 Uppföljning för att upptäcka nytillkommen dysplasi

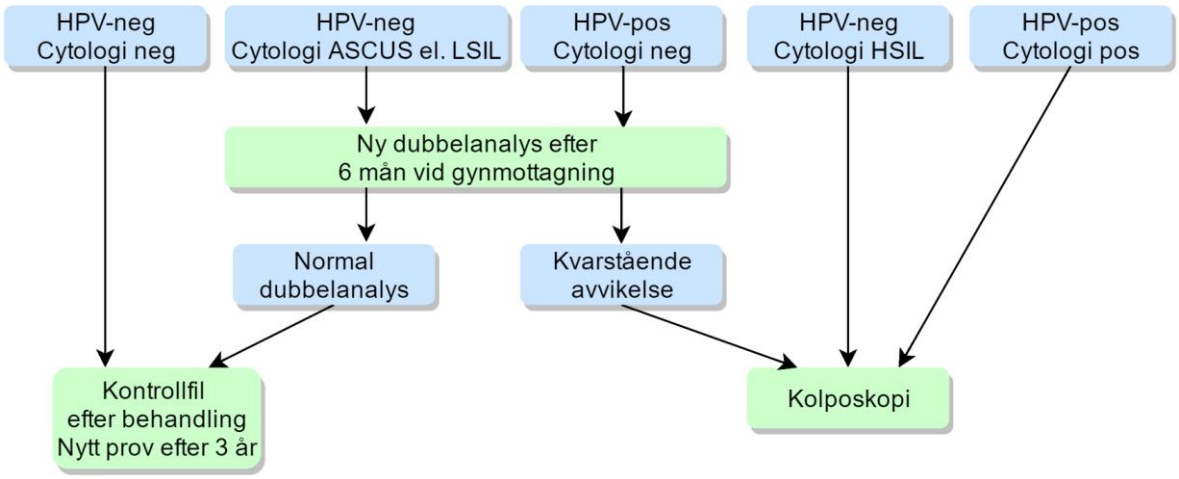
Den ökade långtidsrisken för cancer hos kvinnor som behandlats för höggradig dysplasi motiverar särskilt utformad screening som långtidsuppföljning [19, 204]. Den bör ske i kontrollfil inom screeningorganisationen. Kvinnor remitteras antingen aktivt eller automatiskt till Kontrollfil efter behandling vid histologiskt verifierad HSIL och AIS. Som dysplasi räknas även HSIL eller AIS i biopsi eller abrasiomaterial även om det inte återfunnits vid excision. Kvinnor vars provtagning är komplicerad samt kvinnor som lever med HIV, organtransplanterade och stamcellstransplanterade (se kap 18) bör inte remitteras till kontrollfil. Kvinnorna i Kontrollfil efter behandling ingår i GCK, får kallelse till barnmorskemottagning, och möjlighet till ombokning och provtagning sker på samma sätt som för övriga kvinnor i GCK. Endocervikala celler ska föreligga vid uppföljningsprovtagning hos kvinnor som behandlats för dysplasi, annars tas ett nytt prov vid barnmorskemottagning. Vid två prover utan endocervikala celler remitteras kvinnan till gynekologmottagning för förnyad provtagning och eventuellt kolposkopi. Alla prover på kvinnor i Kontrollfil efter behandling analyseras för både cytologi och HPV (dubbelanalys). Vid avvikelse i endera analysen remitteras kvinnan till gynekologmottagning för förnyad dubbelanalys inom 6 månader (flödesschema 8.) Vid HSILcyt eller HPV-positivitet och cytologisk avvikelse remitteras kvinnan till kolposkopi.

Kvinnor i Kontrollfil efter behandling kallas till provtagning vart tredje år, oavsett ålder. Ingen generell övre åldersgräns för deltagande i kontroll fastställs i detta vårdprogram då mer kunskap behövs om en eventuell övre åldersgräns. De data som finns för närvarande visar en ökande risk för cancer allteftersom kvinnor åldras. Kvinnan kan i samråd med provtagande barnmorska

avsluta kontrollerna när det på grund av ålder, rörelsesvårigheter eller andra orsaker blir besvärligt med provtagningen.

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

Flödesschema 8: Uppföljning
Uppföljning vid gynekologmottagning av avvikande prov efter behandling (behandlingskontroll) samt uppföljning vid gynekologmottagning efter remiss från Kontrollfil efter behandling. Dubbelanalys = HPV-analys och cytologi



17.4 Kvalitets- och kunskapsuppföljning

Uppföljning efter behandling är nödvändigt och okontroversiellt. Flera av de föreslagna åtgärderna har däremot låg evidensgrad, men är baserade på bästa tillgängliga kunskap. Uppföljning av dessa rekommendationer är väsentligt för framtiden, och data i kvalitetsregistret kommer att kunna ge en god grund för ny kunskap. Det snarast skärper kraven på att rekommendationerna efterföljs eftersom det bara är då som de kan utvärderas.

KAPITEL 18

Screening, utredning, behandling och uppföljning av särskilda grupper

18.1 Gravida kvinnor

Rekommendation

- Vid första besöket i mödrahälsovården bör barnmorskan undersöka när föregående prov togs och erbjuda provtagning om det har gått mer än 2,5 år och kvinnan har fyllt 23 år. (GRADE +++)

Graviditet påskyndar inte utveckling av cervixdysplasi till cervixcancer. Målet med utredning av avvikande prov under graviditet är att utesluta cancer och identifiera höggradiga lesioner, som kan behandlas kort tid efter förlossningen.

Tidpunkten för senaste cellprov bör alltid undersökas av barnmorskan vid inskrivning i mödrahälsovården för att identifiera de kvinnor som bör erbjudas provtagning [205-207].

18.1.1 Screeningprov inom mödrahälsovården

Prov bör erbjudas om kvinnan är ≥ 23 år och om det vid inskrivningstillfället gått ≥ 2,5 år sedan senaste prov. Prov bör tas vid första besöket i mödrahälsovården. Cellprov bör även erbjudas om inskrivning sker i andra eller tredje trimestern.

På cellprovsremissen ska anges att kvinnan är gravid. Provet ska handläggas skyndsamt på laboratoriet enligt särskild rutin.

Vid obedömbart cellprov, bör nytt prov tas skyndsamt efter behandling av eventuell infektion.

Om kvinnan har varit aktuell för screening men provet inte togs under graviditeten bör prov tas i samband med efterkontrollen i mödrahälsovården, när avslaget slutat, ca 8 veckor efter förlossningen.

Vid inskrivningen bör barnmorskan efterfråga om kvinnan är under utredning eller uppföljning av cervixdysplasi. Kvinnan kan då kontakta kolposkopimottagningen och ett eventuellt planerat besök kan inplaneras med hänsyn till graviditeten.

18.1.2 Utredning vid blödning och symtom under graviditet

Vid vaginal blödning som inte har obstetrisk orsak bör cellprov med analys för cytologi och HPV tas och analyseras snarast. Om HPV-analysen är positiv eller kvinnan har cytologisk atypi görs

kolposkopi och eventuell px. Vid upprepad blödning bör kvinnan kolposkoperas även vid negativt HPV-test [207, 208].

Makroskopiska tumörsuspekta cervixförändringar ska utredas skyndsamt av gynekolog, med cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och riktade cervixbiopsier [207, 208].

18.1.3 Initial utredning av avvikande cellprov under graviditet

Rekommendationer

- Utredning bör göras av kolposkopist med vana och kunskap att utreda gravida. Optimal tidpunkt är graviditetsvecka 13–14. (GRADE ++[51])
- Swedescore rekommenderas vid kolposkopisk utredning. (GRADE +++[52])
- Biopsi med kolposkopiskt riktade px samt slyngbiopsi innebär liten risk för blödning och graviditetskomplikationer, men excision ska endast göras vid misstanke om cancer. (GRADE +++[53])

Syftet med utredningen är att utesluta cancer samt att informera den gravida kvinnan. All utredning bör utföras på en kolposkopimottagning och av en van kolposkopist med kunskap om utredning av gravida [205, 206, 209].

Alla gravida med avvikande cytologprov vid screening i tidig graviditet, med undantag av ASCUS och LSILcyt med negativt HPV-test, ska utredas skyndsamt eftersom utredningen är enklare och säkrare ju tidigare i graviditeten den utförs.

Om kvinnan redan innan graviditet är utredd för atypiskt cellprov där man beslutat om excision som ännu inte är utförd, eller om hon kontrolleras för dysplasi där man valt att exspektera, bör man i tidig graviditet ta ställning till om kontroll under graviditet är nödvändig och när kontrollen bör göras. Excision bör endast utföras vid misstanke om cancer p.g.a. ökad risk för spontanabort och förtidsbörd [210, 211]. Denna bedömning bör göras av en kolposkopist med kunskap om utredning av gravida.

Om kvinnan månaderna innan graviditeten genomgått excision, framför allt om konen varit tveksamt radikal, bör första postoperativa kontrollen göras 4–6 månader postoperativt även om hon är gravid. En plan för eventuellt fortsatta kontroller bör upprättas, där ytterligare kontroll i graviditetsvecka 28–30 kan bli aktuell om höggradig restdysplasi föreligger.

Optimal tidpunkt för utredning är i tidig andra trimester i graviditetsvecka 13–14. Vid denna tidpunkt har evertering av körtelepitelet ofta skett vilket ger goda förutsättningar för att kolposkopin blir fullständig [212, 213].

Inga studier har visat att utredning med cellprov eller kolposkopiskt riktade cervixbiopsier under graviditet skulle vara skadligt för kvinnan eller fostret.

Vid kolposkopi av gravida bedöms samma variabler som hos icke-gravida. Vid kolposkopiska avvikelser är PAD från biopsier stöd för fortsatt handläggning [214-217]. Kolposkopiundersökningen är ofta svårare än hos icke-gravida eftersom cervix utseende förändras under graviditeten med ökad förekomst av omogen metaplasi, evertering av körtelepitel, decidualisering, ökad vaskularitet, ökat ödem i stromat samt hypertrofi av cervix.

---

[51] Observationsstudier
[52] Flera observationsstudier med stark effekt
[53] Flera tydliga observationsstudier

Dessa normala förändringar gör det svårt att kolposkopiskt skilja normalt cervixepitel från atypiskt epitel och mikroinvasiv cancer samt ibland även invasiv cancer.

Kolposkopiscoringsystemet Swedescore bör användas. Vid scoringpoäng ≤ 4 finns stöd för att inga biopsier behöver tas och vid scoringpoäng 5–7 bör enstaka biopsier tas. Vid scoringpoäng ≥ 8 bör multipla biopsier tas, alternativt slyngbiopsier (se nedan). Lesionens storlek, kanter och yta samt förekomst av patologiska kärl är de viktigaste parametrarna för prediktion av höggradig skivepiteldysplasi [218].

Behandling eller provtagning med slyng- eller laserexcision är under graviditet endast indicerad vid misstanke om cancer och bör undvikas p.g.a. ökad risk för missfall, prematurbörd samt stora blödningar. Även om risken är störst i tredje trimestern [210, 219] kan sådan åtgärd få än mer allvarliga konsekvenser för fostret om den utförs i slutet av andra trimestern. Om provtagning p.g.a. misstanke om cancer i tredje trimestern behöver göras bör sectioberedskap finnas och kvinnan bör vara förbehandlad med kortikosteroider. Vid cancerdiagnos kan man dock som regel avvakta med sectioförlossning till graviditesvecka 34 så att lungutmognad kan ske (Se NVP Cervixcancer). Vid misstanke om cancer (mikroinvasiv och invasiv cancer) bör diskussion föras med gynekologisk tumörkirurg och obstetriker vid multidisciplinär konferens inför diagnostisk provtagning [216, 217].

Ytterligare skäl till att excisionsbehandling bör undvikas under graviditet är att skivepiteldysplasi, även höggradig, kan gå i regress efter förlossningen [217, 220, 221].

Enstaka studier har visat att biopsering med biopsitång eller slyngbiopsi med liten diatermislynga inte innebär någon stor risk för blödningar eller graviditetskomplikationer.

Blödning vid biopsitagning kan stillas med lapis, järnklorid eller Monsels pasta och då så krävs kan vaginal tamponad läggas upp. Vid excision och slyngbiopsi kan blödningar förebyggas om man ger injektion intravenöst med tranexamsyra ca en timme innan ingreppet. Man kan överväga att ge tranexamsyra peroralt ca fem dagar postoperativt [177]. Ingreppen kan göras i lokalanestesi med adrenalininnehållande anestetikum för god hemostas. Erfarenheten av vasopressin i lokalbedövningsmedel under graviditet är begränsad men substansen är inte kontraindicerad. Cervixabrasio bör inte utföras.

18.1.4 Fortsatt uppföljning under graviditet

Rekommendation

- Vid höggradig skivepiteldysplasi bör uppföljning ske i graviditetsvecka 28–30 med cytologprov och kolposkopi. (GRADE ++[54])

Det finns ingen konsensus i litteraturen om hur uppföljning bör ske under graviditet, men en vanlig rekommendation i studier är kontroll ca var tredje månad då höggradig skivepiteldysplasi diagnostiserats i tidig graviditet. Detta innebär att uppföljning med cytologprov och kolposkopi bör göras i graviditetsvecka 28–30. Syftet är att, vid en tidpunkt under graviditeten då sectio är möjlig, utesluta progress till mikroinvasiv cancer och om sådan föreligger ta beslut om lämplig tidpunkt för sectio vilket vanligen är i v 34 – 35 (Se NVP Cervixcancer kap 11) http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/livmoderhals/. I sen

[54] Observationsstudier

graviditet bör uppföljning efter förlossningen planeras. Låggradig dysplasi följs upp på samma sätt som hos icke-gravida.

18.1.5 Cervixcancer under graviditet

När cervixcancer diagnostiseras under graviditet övergår ansvaret till Regional enhet för gynekologisk cancer . Kvinnan ska utan dröjsmål remitteras till specialistklinik och handläggas enligt standardiserat vårdförlopp (SVF, se avsnitt 16.8). Vid misstanke om cancer bör kvinnan sectioförlösas efter diskussion på MDK inkluderande tumörkirurg, gynonkolog, obstetriker, radiolog, patolog och neonatolog. Vaginal förlossning är kontraindicerad vid cervixcancer (Se NVP Cervixcancer kap 11).
http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/livmoderhals/

18.1.6 Adenocarcinoma in situ och körtelcellsförändringar

Adenocarcinoma in situ (AIS) och körtelcellsförändringar är relativt ovanligt under graviditet. Kvinnor med AIS bör skyndsamt utredas med excision eller slyngbiopsi för att utesluta cancer [222].

Naturalförloppet för utveckling till cancer kan vara snabbare vid AIS. Av denna anledning rekommenderas kontroll med cytologi och kolposkopi ca var sjätte vecka vid AIS under graviditet för att utesluta progress till cancer. (GRADE ++)

Kvinnor med körtelcellsförändringar bör även utredas med kolposkopi och eventuell px eller slyngbiopsi som vid skivepiteldysplasi [223].

18.1.7 Uppföljning efter förlossning

Rekommendation

- Uppföljning med cellprov med analys för cytologi, kolposkopi och eventuell biopsi vid utbredd HSIL bör ske 6–8 veckor efter förlossningen. Mindre lesioner med HSIL kan följas upp med cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och eventuell biopsi, 3–6 månader efter förlossningen. Eventuell behandling görs därefter. (GRADE +++). PAD-verifierad LSIL bör följas upp 2 år efter biopsidiagnos.

Vid utbredd HSIL bör kontroll med cellprov med analys för cytologi, kolposkopi och eventuell biopsitagning utföras ca 6–8 veckor efter förlossningen för att utesluta progress till mikroinvasiv cancer och för att planera in en lämplig tidpunkt för excision, förutsatt att förändringen inte gått i regress. Förbehandling med lokalt östrogen inför kolposkopin behövs som regel inte.

Vid AIS under graviditet bör kolposkopi med biopsier och eventuell excision utföras redan 10–14 dagar efter förlossningen.

Små lesioner med höggradig skivepiteldysplasi samt låggradig skivepiteldysplasi bör bedömas med cellprov med dubbelanalys, kolposkopi och eventuell biopsi 3–6 månader efter förlossningen. Eventuell behandling bör göras först efter att man konstaterat att höggradig lesion kvarstår PAD-verifierad LSIL under graviditet bör följas upp 2 år efter diagnos enligt samma riktlinjer som för icke gravida (se flödesschema [205, 209, 217].

18.2 Kvinnor med immunsuppression

Rekommendationer

- Immunsupprimerade kvinnor med dysplasi bör skötas på kvinnoklinik av specialist med särskild kompetens inom området. Samverkan med behandlande läkare för grundsjukdomen, t.ex infektionsläkare eller reumatolog, bör ske.
- Kvinnor som diagnostiseras med hiv bör snarast remitteras för cellprovtagning, vanligen till kvinnoklinik med särskild kompetens i omhändertagandet av kvinnor som lever med hiv. Fortsatt screening bör ske här, enligt riktlinjer.
- Läkare som behandlar kvinnor med sjukdomar där immunhämmande behandling ska sättas in bör fråga kvinnan om hon tagit cellprov enligt screeningrutinen, och om detta är oklart rekommendera kvinnan att kontakta gynekolog- eller barnmorskemottagning.

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

Det är vanligt med multifokal dysplasi, d.v.s. i cervix, vagina, vulva, perinealt och perianalt.

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

18.2.1 Kvinnor som lever med hiv

Samspelet mellan de två virusinfektionerna hiv och HPV är föremål för stort studieintresse. Sedan decennier är det känt att förekomst av hiv-infektion, framför allt med påverkan på immunförsvaret, mätt i låga CD 4-tal, resulterar i ett ökat antal HPV-infektioner och ökad risk för HPV-relaterade sjukdomar. Infektion med hiv ökar risken för persistens av HPV-infektion och dysplasi, försvårar utläkning, medverkar till svårigheter att framgångsrikt behandla cervixdysplasi och ökar risken för HPV-beroende genital cancer framför allt i cervix. Flera studier har de senaste åren även dokumenterat ett omvänt samband, d.v.s. mellan pågående HPV-infektion och ökad risk att förvärva hiv [224].

Mekanismen bakom hiv-infektionens effekt på immunsystemet är till stora delar okänd. Bl.a. spekuleras det i att immunsystemet har större betydelse under vissa steg i cancerutvecklingen. Man har föreslagit att immunsvaret är viktigt i kontrollen av HPV-replikation och utveckling av tidiga stadier som LSIL/CIN 1. Persistens av och progressionen från HSIL/CIN 3 till cancer antas bero mer på cellulära genetiska förändringar [225]. Detta skulle kunna vara en möjlig förklaring till att HPV-relaterade cancrar fortfarande efter decennier av antiviral behandling av hiv-infekterade individer är lika vanligt som innan behandlingen introducerades i mitten av 1990-talet.

Redan 1993 blev cervixdysplasi ett AIDS-relaterat tillstånd och cervixcancer en AIDS-definierande diagnos enligt amerikanska smittskyddsenheten CDC. En metaanalys publicerad 2014 anger att antalet fall av cervixdysplasi hos hiv-positiva kvinnor varierar från 4,9–21,1/100 kvinnoår. Jämfört med hiv-negativa kvinnor är incidensen av cervixdysplasi i median 3 gånger så hög [226]. En nyligen genomförd registerstudie med svenska data visar att hiv-infekterade

kvinnor har 9 gånger ökad risk för höggradiga cellförändringar (HSIL/CIN 2+) [227]. Risken för cervixdysplasi och cervixcancer ökar med låga CD 4-tal. [225, 228, 229].

Multipla infektioner med olika HPV-typer, både högrisktyper (hrHPV) och lågrisktyper (lrHPV), återfinns hos hiv-positiva kvinnor och prevalensen ökar med ökande immunsuppression och högre dysplasigrad [230, 231].

Vanligaste HPV-typen bland hiv-positiva är HPV 16 medan HPV 50–59 rapporteras i större utsträckning än hos hiv-negativa både från Afrika, Nordamerika och Europa. I en europeisk studie fann man multipla infektioner hos 26,8 % av deltagarna motsvarande 54,3 % av kvinnorna med HSILcyt. HrHPV återfanns hos 49,5 % i hela gruppen, därav hos 34,9 % med normal cytologi, 77,2 % av ASCUS/LSILcyt och 90,8 % av kvinnorna med HSILcyt. 77 % av alla HPV-infektioner läkte ut inom en 2-årsperiod. Persisterande infektion med någon hrHPV-typ var 55,8 %, de flesta HPV 16 [232].

Studier av den antiretrovirala behandlingens (ART:s) effekt på utvecklingen av dysplasi hos hiv-infekterade har uppvisat blandade resultat. Trots att introduktionen av ART i mitten av 1990-talet har haft förvånansvärt liten effekt på incidensen av cervixcancer så har flera studier visat att effektiv ART med god compliance minskar incidensen av HPV-infektioner och cervixdysplasier [233-235]. En amerikansk studie visade att flertalet patienter som startade med ART hade färre dysplasier efter behandlingsstarten än innan [233]. I en europeisk studie läkte de flesta kvinnor som startade med ART ut sina dysplasier och fick högre CD 4-tal, men hos ett flertal med CIN 2 och CIN 3 kvarstod förändringarna [236]. Tidig start med ART ger sannolikt kvinnan bättre förutsättningar att hantera HPV-relaterade sjukdomar.

Möjligen förklaras den begränsade effekten på incidensen av cervixcancer under ART-epoken delvis av förlängd livslängd [237].

18.2.1.1 Screening av kvinnor som lever med hiv

Rekommendationer

- Screening av kvinnor som lever med hiv bör ske på gynekologmottagning med särskild erfarenhet av och kompetens i omhändertagandet av dessa kvinnor.
- Kvinnor som lever med hiv bör screenas inom samma åldrar som hiv-negativa kvinnor, d.v.s. 23–64 (70) år.
- Kvinnor som lever med hiv som är i screeningåldrarna och har välkontrollerad hiv-infektion, negativ HPV-analys och negativ cytologi vid första undersökningen kan screenas med cellprov med rutinanalyser vart 3:e år. Detta gäller även i de äldre screeningåldrarna 50–64 (70) år. Övriga hiv-infekterade kvinnor screenas varje år. För att hinna före en kommande kallelse till GCK bör kvinnor under 50 år få kallelse till kontroll på kliniken med 30 månaders intervall.
- Dubbeltestning med cellprov för HPV och cytologi bör även ske hos kvinnor som lever med hiv vid ca 40 års ålder.

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

av CIN 3. Bland screeningdeltagare är incidensen av cervixcancer inte heller förhöjd jämfört med hiv-negativa [237, 238].

Flera studier föreslår att kvinnor med välkontrollerad hiv-infektion som har negativt HPV-test och negativ cytologi vid första undersökningen kan screenas vart 3:e år [232, 239-241]. Dock kan riskfaktorer såsom rökning och onkogena HPV-infektioner motivera tätare screeningintervall. För att hinna före en kommande kallelse till GCK behöver intervallet mellan provtagningarna i åldersgruppen under 50 år vara 30 månader.

Erfarenheter från Danmark visar att endast 29–46 % av hiv-positiva kvinnor följde råden om årlig screening [242]. Hur deltagandet i screeningen ser ut för hiv-infekterade kvinnor i Sverige är idag inte känt men registerstudier pågår. Med tanke på det låga deltagandet i screeningen och att sjukdomsbilden hos dessa kvinnor ofta är komplicerad och påverkan på immunförsvaret i vissa fall varit eller är dramatisk, förefaller det rimligt att de i första hand fortsätter att screenas och kontrolleras på gynekologiska mottagningar med särskild kunskap om hiv och i nära samarbete med den behandlande infektionskliniken.

Brittiska riktlinjer från 2014 rekommenderar att screening för kvinnor som lever med hiv sker inom samma åldrar som för hiv-negativa [243].

18.2.1.2 Utredning

Rekommendationer

- Kvinnor som lever med hiv med atypiskt cellprov bör utredas på sedvanligt vis enligt vårdprogrammet. Kolposkopisten bör dock vara särskilt uppmärksam på eventuella multifokala förändringar.
- Kvinnor som lever med hiv som testar positivt för HPV och har normal cytologi bör ta nytt prov efter ett år.
- Kvinnor som lever med hiv med persisterande HPV-infektion eller fynd av HPV 16 vid ett tillfälle bör remitteras för kolposkopi.

18.2.1.2.1 HPV-persistenta, LSILcyt/ASCUS eller HSILcyt samt HPV 16-positiva

Utredning av kvinnor med HPV-positiv cytologisk atypi görs som för andra kvinnor enligt vårdprogrammet. Särskild uppmärksamhet bör dock riktas även mot vagina, vulva, perineum och området kring anus då multifokala förändringar är vanliga [244].

18.2.1.2.2 HPV-positiv med normal cytologi

Hiv-infekterade kvinnor positiva för HPV 16 vid ett tillfälle och med normal cytologi bör utredas med kolposkopi inom 3 månader. Dessa har visats ha en hög risk för att utveckla CIN 2+ (5-årig kumulativ risk 29 %).

Kvinnor positiva för andra HPV-typer med normal cytologi bör förnya provtagningen årligen. Om fortsatt normal cytologi med persisterande hrHPV-infektion eller positiv cytologi bör kolposkopi utföras [239].

18.2.1.3 Handläggning och behandling

Rekommendationer

- Samråd med behandlande infektionsläkare rekommenderas för ställningstagande till hur fortsatt antiretroviral behandling (ART) ska utformas.
- Kvinnor som lever med hiv med HSIL handläggs enligt vårdprogrammet.
- Kvinnor som lever med hiv med LSIL bör erbjudas aktiv exspektans. Nytt cellprov med dubbelanalys och kolposkopi efter ett år. Bör följas årligen med kolposkopi. Ställningstagande till behandling efter individuell bedömning.

Sedvanlig kirurgisk behandling av dysplasi hos kvinnor med hiv har inte samma behandlande effekt som hos hiv-negativa. Återfallsrisken och persistensen av dysplasi har rapporterats vara högre. Kvinnor behandlade för HSIL/CIN 2–3, med CD 4 tal < 200 celler/µl eller förekomst av hrHPV under uppföljningen hade oftare återfall av dysplasi, och då vanligtvis LSIL/CIN 1 [245]. Dysplasi i resektionsränder och låga CD 4-tal ökade risken för återfall i en studie från Sydafrika där nästan hälften av kvinnorna hade kvarstående dysplasi efter behandling med LLETZ [246]. En finsk studie hade låg förekomst av återfall, 14 %. Här var högre virusmängd i serumprovet och lågt nadir CD 4-tal faktorer som återfanns bland kvinnor med återfall i dysplasi efter LEEP [247].

Vid LSIL rekommenderas aktiv exspektans. Ny provtagning och kolposkopi görs efter ett år. Dessa förändringar behöver sannolikt inte behandlas eftersom de sannolikt representerar persistent HPV-infektion snarare än precancerösa förändringar. Ställningstagande till behandling efter individuell bedömning med hänsyn tagen till bl.a. hur länge HPV har persisterat, HPV-typ, nadir CD 4, immunsvar på ART, ålder och graviditetsönskemål. Progression av CIN 1/ASCUS är ovanligt även bland kvinnor infekterade med hiv [238, 245, 248]. Kolposkopisten bör samråda med behandlande infektionsläkare för att diskutera eventuell ändring i patientens antiretrovirala behandling (ART).

18.2.1.4 Uppföljning efter utredning och behandling

Rekommendationer

- Kvinnor som lever med hiv som behandlats för dysplasi bör inte remitteras till Kontrollfil efter behandling.
- Uppföljning efter behandling bör ske livet ut.
- För kvinnor som lever med hiv och har dysplasianamnes, även annan än HSIL, kan provtagning livet ut övervägas.

Kvinnor med hiv som har behandlats för HSIL/CIN 2–3 har som tidigare beskrivits större risk för restdysplasi och återfall efter behandlingen. Risken ökar bl.a. vid dysplasi i resektionsränder och låga CD 4-tal. Uppföljning bör göras med hänsyn till riskfaktorerna.

Första provtagningen görs med cellprov med analys för cytologi och HPV efter 6 månader. Om kvinnan har normal cytologi och är HPV-negativ bör fortsatt cellprovtagning göras årligen med dubbelanalys. Kvinnor som lever med hiv som har behandlats för dysplasi bör inte remitteras till Kontrollfil efter behandling utan följas vid gynekologmottagningen.

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

Kvinnor som behandlats för HSIL bör kontrolleras livet ut.

Studier i en allmän population indikerar att risken för HPV-infektion ökar i yngre åldrar för att gradvis sjunka med en förnyad ökning efter 45 års ålder [249]. Ett försämrat immunförsvar efter menopaus har föreslagits som en förklaring till detta. För kvinnor som lever med hiv och har dysplasianamnes och/eller dysplasibehandling kan uppföljande provtagning livet ut övervägas av bl.a. detta skäl.

Kvinnor som är HPV-negativa med normal cytologi bör följas årligen livet ut efter behandling. Om hiv-infektionen är välinställd, kvinnan är HPV-negativ och har normal cytologi vid flera tillfällen kan möjligen intervallet glesas ut men data saknas idag för rekommendation angående detta.

18.2.1.5 Indikatorsjukdom för hiv

Rekommendationer

- Kvinnor med okänd hiv-status och konstaterad HSIL bör erbjudas hiv-test.
- Kvinnor med återkommande behandlingskrävande dysplasi och/eller multipla lesioner bör erbjudas hiv-test.

WHO och European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) har i ett dokument gett ut riktlinjer för hiv-testning av vuxna i hälso- och sjukvården. Bland tillstånd associerade med odiagnostiserad hiv, s.k. indicator diseases, anges bl.a. cervixdysplasi (HIV Indicator Conditions www.hiveurope.eu). I USA rekommenderar Center of Disease Control (CDC) screening för hiv av 13–64-åringar i alla kontakter med hälso- och sjukvården. [250] En svensk studie av s.k. late testers, där hiv-diagnosen upptäckts i ett sent skede av sjukdomsutvecklingen, rekommenderar på basis av fynden i studien användning av s.k. indicator guided testing för att upptäcka och behandla hiv i ett tidigt skede [251].

18.2.2 Transplanterade kvinnor

För transplanterade kvinnor finns ingen specifik biomarkör som kan följas för att bedöma graden av immunsuppression och risken för utveckling av cervixdysplasi och annan anogenital dysplasi (vagina, vulva, anus). Kvinnor med immunsuppression har en ökad risk att utveckla cervixdysplasi p.g.a. den immunsupprimerande behandlingen, som kan reaktivera tidigare eller nyförvärvad HPV-infektion [252, 253].

18.2.2.1 Organtransplanterade

Rekommendationer

- Gynekologisk bedömning inklusive genomgång av screeninghistorik bör göras innan transplantation. Efter transplantation bör gynekologisk undersökning, inklusive cellprovtagning, göras vart tredje år, livslångt hos specialkunnig gynekolog, företrädesvis vid kvinnoklinik. För att hinna före en kommande kallelser från GCK bör kallelser till kontroll på kliniken utgå med 30 månaders intervall för kvinnor som är under 50 år.
- Vid cervixdysplasi handläggs kvinnan enligt rekommendationerna i vårdprogrammet, av specialkunnig gynekolog företrädesvis vid kvinnoklinik.

- Vid multifokal dysplasi bör kvinnan behandlas och kontrolleras hos specialkunnig gynekolog i samråd med behandlande läkare, t.ex. transplantationskirurg.

Risken för cervixdysplasi och annan genital dysplasi ökar med den tid som gått efter transplantationen. En österrikisk studie av njurtransplanterade kvinnor (n = 260) uppvisade 1,3 % CIN vid ettårsuppföljning efter transplantation och 12 % 10 år efter transplantation. I denna studie skattades risken för utveckling av cervixdysplasi till 10 gånger högre än i hela den kvinnliga populationen. För genital dysplasi (CIN, VaIN, VIN) var incidensen 1,3 % vid ettårsuppföljning och 13,6 % 10 år efter transplantation [254]. I en amerikansk registerstudie av 17 010 kvinnor med cancer in situ i cervix, som genomgått olika typer av transplantationer, främst njurtransplantation, skattades incidensen för cancer in situ i cervix till 3 gånger högre än i hela populationen. I åldersgruppen 18–34 år var incidensen nästan 5 gånger högre. Incidensen för cancer in situ i vagina, vulva och anus i denna studie var 11, 20 respektive 12 gånger högre än i hela populationen. I studien såg man dock ingen ökad incidens av cervixcancer, sannolikt beroende på att dessa kvinnor genomgått screening innan transplantation. I samma studie såg man emellertid en 7 gånger högre incidens av vulvacancer och 5 gånger högre incidens av analcancer i jämförelse med hela populationen [255].

I en japansk studie där organtransplanterade, främst njurtransplanterade, kvinnor följdes med cellprov upp till 77 månader från indexprov efter operation, såg man att CIN 1 respektive CIN 2 inte gick i regress hos de organtransplanterade, jämfört med en matchad grupp icke-transplanterade där 68 % respektive 51 % gick i regress ($p < 0{,}005$ resp. $p = 0{,}03$) [256]. Den höga risken för dysplasi, risken för multifokal utbredning och behovet av samtidiga andra gynekologiska kontroller motiverar att dessa patienter även screenas vid kvinnoklinik. För att hinna före en kommande kallelse till GCK behöver intervallet mellan provtagningarna i åldersgruppen under 50 år vara 30 månader.

18.2.2.2 Stamcellstransplanterade

Rekommendationer

- Före transplantation:
  - Inför stamcellstransplantation bör gynekologisk bedömning inklusive värdering av screeninghistorik göras. Cellprov för analys av HPV och cytologi bör alltid tas.
  - Om kvinnan är HPV-negativ och har normal cytologi innan transplantation bör hon kontrolleras hos gynekolog var tredje år livslångt. För att hinna före en kommande kallelse till GCK bör kallelser till kontroll på kliniken utgå med 30 månaders intervall.
  - Cervixdysplasi bör handläggas enligt vårdprogrammet och behandlas innan transplantation.
- Efter transplantation:
  - Om kvinnan är HPV-positiv utan cytologisk atypi bör kolposkopi med nytt cellprov utföras ca 12 månader efter transplantation av specialkunnig gynekolog, företrädesvis vid kvinnoklinik. Om kvinnan är fortsatt HPV-positiv eller har dysplasi bör samråd göras med gynekolog med särskild kunskap om dysplasi hos immunsupprimerade kvinnor. Dysplasi behandlas enligt vårdprogrammet av specialkunnig gynekolog.

Patienter som ska genomgå stamcellstransplantation p.g.a. blodmalignitet får en kraftigt immunhämmande behandling i form av cytostatika inför transplantationen. Ibland ges även strålning. Efter transplantationen kan avstötningsreaktioner uppstå, s.k. graft-versus-hostreaktioner (GvH), som även förekommer i genitalia. Även detta tillstånd behandlas med

immunhämmande behandling. Kvinnor som genomgått stamcellstransplantation har en ökad risk att utveckla CIN 2+. Denna risk är främst relaterad till kronisk GvH i yttre genitalia. I en norsk studie fann man hos kvinnor med kronisk GvH kraftigt ökad risk att utveckla cytologisk höggradig dysplasi (OR 31,97 (CI 95 %; 1,33- 769,42) (260)). Dysplasi (LSIL med hrHPV och HSIL) bör behandlas då denna grupp har upp till 13 gånger ökad risk att utveckla cervixcancer [257, 258]. Kirurgisk behandling kan som regel inte utföras de första 6 månaderna efter stamcellstransplantation. En latent HPV-infektion kan manifestera sig som dysplasi efter den immunsupprimerande behandling kvinnan fått inför transplantationen. Dessa kvinnor behöver följas av gynekolog och screening bör också ske vid gynekologisk mottagning. För att hinna före en kommande kallelse till GCK behöver intervallet mellan provtagningarna i åldersgruppen under 50 år vara 30 månader.

18.2.3 Övriga immunsupprimerande tillstånd

Rekommendationer

- När immunsupprimerande behandling sätts in bör behandlande läkare fråga kvinnan om hon tagit cellprov enligt screeningrutin, om detta är oklart rekommendera kvinnan att kontakta gynekolog- eller barnmorskemottagning.
- Om kvinnan har normalt cellprov kan hon fortsätta kontrolleras inom gynekologisk cellprovskontroll (GCK).
- Utredning och behandling av avvikande prover i GCK sker enligt vårdprogrammet. Det kan med fördel göras av gynekolog med särskild kunskap om dysplasi hos immunsupprimerade kvinnor, i samråd med behandlande läkare.

Kvinnor med reumatologiska sjukdomar [259, 260], systemisk lupus erytematosus [260, 261] samt inflammatoriska tarmsjukdomar har i vissa fall en ökad risk att utveckla cervixdysplasi och cervixcancer [262-264]. Risken är bl.a. beroende på om kvinnan har immunsupprimerande behandling eller inte. Evidens saknas för att kunna rekommendera särskilda screeningrutiner för dessa kvinnor.

18.2.4 Vaccination mot HPV

Möjligen finns ett sämre immunsvar efter vaccination hos kvinnor som lever med hiv och har påverkat immunförsvar men kunskapen är inte entydig. Kvinnor som lever med hiv bör erbjudas vaccination på samma grunder som hiv-negativa [265]. Även organtransplanterade och stamcellstransplanterade bör erbjudas vaccination enligt generella nationella rekommendationer. Särskilt viktigt är att flickor med tidig sjukdomsdebut i t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, reumatisk sjukdom eller hiv, erbjuds HPV-vaccination enligt barnvaccinationsprogrammet.

KAPITEL 19

Bieffekter av cervixscreening

Även om de positiva effekterna överväger kan cervixscreening ge upphov till negativa effekter i olika faser av vårdkedjan – i likhet med alla medicinska interventioner. Dessa biverkningar är både av psykologisk och fysisk art.

19.1 Screening

En kallelse till cervixscreening väcker en hel del funderingar hos kvinnan [266], men den ångest och oro som kan uppstå förefaller vara kopplad till utfallet av testet. Detta gäller såväl efter ett besked om en avvikande cytologi som ett positivt HPV-test [267-274]. Det finns många undersökningar som visar att cellprov med cytologi och beskedet om ett avvikande sådant påverkar kvinnor psykosocialt [267-274].

I de studier där HPV-test har använts som primär screeningmetod verkar beskedet om att man är HPV-positiv ge större psykologiska bieffekter än besked om cytologiska förändringar. Bland dessa ses en negativ påverkan på sexuallivet [275-277]. Mest påverkas de som får besked om både ett positivt HPV-test och, efter ett triage, en avvikande cytologi. Det går dock inte att avgöra om detta beror på HPV-fyndet eller det faktum att två prov istället för ett är avvikande och därmed förstärker effekten. Det går inte att kvantifiera storleken på denna påverkan. Det som förefaller påverkas mest är ångest, oro och sexuell funktion. Det finns indikationer på att en utökad information om HPV-infektionens natur och särskilt den sexuella överföringen kan öka oron och osäkerheten mer än bara vetskapen om att testet är avvikande.

I flera studier minskar den psykosociala påverkan med tiden efter testet och beskedet. Detta gäller både efter cellprov för cytologi och cellprov för HPV. I de studier som undersökt det har man inte funnit någon påverkan på övergripande livskvalitet eller risken att utveckla psykisk sjukdom. Man fann i flera studier att kvinnorna hade dålig kunskap om HPV-infektioner och hade svårt att förhålla sig till vetskapen om att de har en HPV-infektion [270, 275-287]. I en norsk randomiserad studie undersöktes om olika utförlig information om ett positivt HPV-test påverkade viljan att komma på screening, men någon sådan effekt kunde man inte finna [277].

19.2 Utredning – kolposkopi

I en systematisk översikt av flera studier har det visats att kolposkopi med biopsitagning medför en risk för oro och ångest kopplad till beskedet om svaret på den mikroskopiska undersökningen [269].

19.3 Behandling – excision

19.3.1 Blödning och infektion

Blödning förkommer. Infektioner kan förekomma men detta är ovanligt och om så vanligen av ringa art. I en retrospektiv studie från USA fann man 5 % lindriga blödningskomplikationer och

inga infektioner [288]. Vid slyngexcision har asiatiska studier rapporterat att mindre än 10 % blöder vid ingreppet och cirka 5 % i det postoperativa förloppet, och infektioner förekommer hos mindre är 5 % av kvinnorna [157, 158]. Svenska data saknas, men erfarenheten är att komplikationsfrekvensen närmast liknar den som rapporterats i den amerikanska studien.

19.3.2 Risk för stenos

Cervixstenos är en biverkan efter behandling som har uppmätts till 7–17 % [179, 289]. Risken ökar med stigande ålder och ökande längd på excisionen. Hos postmenopausala kan stenos möjligen försena diagnos av endometriecancer eftersom kvinnan inte noterar blödning, men studier kring detta saknas.

19.3.3 Fertilitet

I en systematisk översikt från England konstateras att excision med dagens tekniker inte ger någon påvisad nedsättning i fertilitet [290].

19.3.4 Missfall, ektopisk graviditet

I en aktuell systematisk översikt sågs ingen ökad risk för missfall överlag men svagare evidens pekade på en ökad risk för missfall i andra trimestern (relativ risk (RR) 2,60, 95 % CI 1,45–4,67, absolut risk 1,6 % mot 0,4 %), en ökad risk för ektopisk graviditet (RR 1,89, 95 % CI 1,50–2,39, absolut risk 1,6 % mot 0,4 %) [290]. Dessa uppgifter bygger dock på studier med betydlig risk för bias och ska tolkas försiktigt.

19.3.5 Förtidsbörd

Konisering/excision medför en risk för att förlossningar som sker efter ingreppet sker för tidigt, före 37 fullgångna veckor. I en nylig studie uppskattades att 2,5 % av alla förtidiga förlossningar i England beror på tidigare konisering [291].

I en registerstudie i Norge [292] fann man att hos kvinnor som genomgått en behandling för dysplasi var andelen som förlösts i graviditetsvecka 24–36 17 % medan motsvarande andel bland kvinnor som inte koniserats var 6,2 %. Det anges inte på vilket sätt koniseringen gjorts men då den omfattade åren 1967–2003 kan man anta att det i varje fall i början av perioden i stor utsträckning användes kall kniv. De norska fynden bekräftas också i en översikt av Arbyn et al. [293] där man sammanfattade 20 studier 1979–2007. Här kunde man identifiera metoderna och risken för förtidig förlossning var störst för konisering med kall kniv. Denna och andra studier har tolkats som att risken för förtidsbörd är relaterad till hur mycket vävnad som tas bort eller destrueras och är inte direkt beroende av vilken teknik som används. Slyngexcision har också visat sig ha mindre risk för förtidig förlossning än kall kniv i en randomiserad studie [294].

Tolkningen bekräftas också av senare studier där ingreppet gjorts med slyngexcision där den rapporterade risken för förtidig förlossning är betydligt lägre [154, 156, 295] och inte alltid signifikant ökad [296-298]. Detta talar för att den förhållandevis stora riskökning som man sett i tidigare studier är kopplad till äldre metoder för konisering. Det finns dock nyare data som visar en riskökning som är lik den man fann i de tidigare studierna [154, 299]. Upprepade ingrepp i livmoderhalsen [153, 154, 300], omfattningen på ingreppet och den kvarvarande längden på livmoderhalstappen [153, 297, 301-303] samt graviditet kort efter ingreppet [304] ökar risken för förtidig förlossning.

Det har antagligen också betydelse hur jämförelserna gjorts. Vanligen har man jämfört kvinnor som genomgått en behandling med kvinnor som inte gjort det. I andra studier har man jämfört risken hos kvinnor som fött barn före och efter en behandling och då förefaller riskökningen vara mindre [295, 305, 306]. Samma ses i en aktuell metaanalys [211].

I en studie där man jämfört kvinnor med cellförändringar som bara kolposkoperats med kvinnor med cellförändringar som också genomgått en behandling, fann man små eller inga riskökningar [305, 307]. Detta skulle kunna tala för att det finns en gemensam faktor som både påverkar risken att få cellförändringar och att föda för tidigt.

Det finns inga moderna publicerade svenska data om förtidig förlossning efter dysplasibehandling.

19.3.5.1 Perinatal död på grund av förtidig förlossning efter excision/konisering

Arbyn et al.[293] kunde i en systematisk översikt år 2008 påvisa en ökad risk för perinatal död efter konisering med kall kniv samt efter radikal diatermi men inte efter slyngdiatermi. I en dansk studie sågs en ökad perinatal död (RR < 28 veckor, 9,9 (4,0–25)) efter en konisering (huvudsakligen slyngdiatermi) [308]. I en annan studie kunde man inte påvisa att slyngdiatermi ökade risken för perinatal död [156].

Det finns inga svenska data som beskriver om det finns en ökad risk för perinatal död efter konisering.

19.3.6 Sammanfattning av kunskapsläget

Vid ett expertsymposium i London i februari 2015 kunde man enas kring några väsentliga punkter när det gäller risk för förtidsbörd efter genomgången excision av dysplasi [147].

- Det finns starka observationella bevis för ett kausalt samband mellan behandling av cervixdysplasi och senare förtidsbörd. Dessa möter de flesta av Hills kriterier för kausalitet.
- Risken för förtidsbörd ökar med ökande längd (höjd) på excisionen för att uppgå till 1 av 6 vid excisioner > 20 mm.
- Kvinnor som genomgått excision < 10 mm har ingen påvisad ökad risk för förtidsbörd jämfört med kvinnor som genomgått biopsi vid kolposkopi.
- En ökad risk för förtidsbörd kvarstår även under påföljande graviditeter.

Forskningen inom området är produktiv och ny kunskap redovisas tätt. Det finns fortfarande inga publicerade moderna svenska data och behovet av sådana är stort. Det finns goda skäl att vara återhållsam med behandling, främst av kvinnor i barnafödande ålder, när exspektans är ett säkert alternativ samt att minimera excision av frisk vävnad. Samtidigt ska risken för underbehandling uppmärksammas och risken för förtidsbörd är väsentligt ökad när flera excisioner behöver göras.

19.4 Motverka och minimera bieffekter av cervixscreening

19.4.1 Provtagning och besked om provresultat

Ett respektfullt, lyhört och professionellt bemötande i samband med GCK liksom vid utredning, behandling och uppföljning är av stor betydelse för kvinnors upplevelser och sannolikt också för

framtida deltagande i screening och eventuell fortsatt utredning och uppföljning. Tydlig information och god kunskap bland landets kvinnor om målet med GCK samt utredningar, behandlingar, uppföljningar och HPV-infektioner kan troligen bidra till minskad oro och ökat deltagande. Kvinnors delaktighet vid valet av åtgärder måste beaktas. Vårdprogrammets underlag till kommunikationsplan syftar till att hälso- och sjukvården ska ge entydig och korrekt information om betydelsen och konsekvenserna av att ha avvikande prover.

19.4.2 Utredning av dysplasi

Utredning av avvikande prov bör göras av kolposkopister med dokumenterade volymer, kunskap och erfarenhet vid mottagningar med kunskap inom området. Den kolposkopiska utredningen är avgörande för att undvika överbehandling. Samtidigt måste risken för underbehandling minimeras vilket ställer krav på professionalism. En trend över tid till ökad risk för cancer efter genomgången dysplasibehandling kan tolkas som en effekt av att behandlingarna blivit mer konservativa med excision eller destruktion av mindre mängd vävnad [19].

19.4.3 Behandling av dysplasi

Även om risken vid små excisioner är liten, om ens någon, ska man vara återhållsam vid behandling av kvinnor som inte har avslutat sitt barnafödande. Det innebär både att exspektans är aktuell i vissa kliniska situationer samt att operatörer ska försäkra sig om att inga excessiva mängder frisk cervixvävnad avlägsnas eller destrueras. Här krävs noggranna avvägningar vid valet mellan exspektans och åtgärder utifrån kvinnors olika behov och önskemål, och risken för progress i förhållande till eventuella biverkningar.

19.5 Kvalitetsindikatorer

I Socialstyrelsens rekommendationer om screening för livmoderhalscancer med HPV-test finns kvalitetsindikatorer på nationell nivå framtagna. Indikatorerna berör i huvudsak screeningförfarandet, d.v.s. kallelsen, testets effektivitet och det övergripande utfallet av programmet. Det finns ett stort behov av svenska data och svensk forskning. Alla behandlingar bör rapporteras till NKCx för att ta fram jämförande data om utfallet. I denna rapportering ska excisionslängd ingå.

KAPITEL 20

IT-system

Rekommendationer riktade främst till regionernas/landstingens ledningar som konsekvens av Socialstyrelsens riktlinjer

- En nationell samordning av kallelseverksamheten bör snarast utvecklas som stöder de nya screeningrekommendationerna. Ett nationellt kallelsesystem bör övervägas.
- Kontrollfiler i kallelsesystem behöver vara tillgängliga över landstingsgränser för att inte utsätta kvinnor som flyttar för risk.
- Kallelsesystem och laboratoriernas IT-system behöver anpassas till Socialstyrelsens rekommendationer om screening mot cervixcancer samt detta vårdprogram.
- Landstingen rekommenderas att samordna sin kravställan på IT-system gentemot leverantörer.

20.1 Inledning

Samtliga svenska landsting har IT-stöd för hantering av cervixscreeningen inkluderande funktioner för att hantera personuppgifter i målgruppen, schemaläggning, bokning, kallelser via e-brev, provsvar, liksom rapportering och lagring av datauppgifter.

Utvecklingen inom IT sker väldigt snabbt och stora komplexa system byts mot mer standardiserad IT-infrastruktur med generiska tjänster som kan hantera den explosionsartade utvecklingen av så kallade appar. Denna utveckling berör även screeningen.

Behovet av dataadministrativt IT-stöd styrs av hur screeningen är organiserad. Ju högre grad av centralisering, ju större population som omfattas, ju fler vårdgivare som är involverade, ju högre krav på kostnadseffektiv och rationell handläggning, ju större krav på säkerhet, ju större krav på korta ledtider, och framför allt, när programmet har både HPV-screening och cytologiscreening, desto större krav ställs på det dataadministrativa stödsystemet.

I de flesta landsting ligger ansvaret för GCK-administrationen på patologkliniken: att kalla kvinnor till provtagning, att analysera cytologprover och HPV-prover, liksom att skicka svarsbrev till kvinnor med normala analysresultat och remittera kvinnor med avvikande cytologi till gynekologisk utredning. Kallelsehanteringen är därmed oftast en applikation kopplad till patologklinikernas morfologisystem. Inom Stockholms läns landsting ligger ansvaret för den centrala administrationen på RCC som är länkad till länets samtliga patologklinikers databaser vilket medger tillgång till alla relevanta morfologiuppgifter. I bl.a. Västra Götalandsregionen ligger kallelseadministrationen centralt och är tillgänglig för alla de laboratorier som verkar i regionen.

20.2 Krav på dataadministrativa stödsystem inom screeningverksamheten

20.2.1 Behov av nationell samordning av kallelsesystem

Från 2015 gäller patientlagen som ger kvinnor som kallats till screening möjlighet att genomgå denna i annat landsting än hemlandstinget. Manuell hantering innebär risker och är resurskrävande. Kallelsedata och analysdata behöver därför kunna överföras över landstingsgränser. En lösning som medger att samtliga landsting har åtkomst till personuppgifter på alla kvinnor, oberoende av hemort behövs.

20.2.2 Kontrollfiler

Screeningadministrativa stödsystem ska kunna användas för kontroll av högriskgrupper. En grupp är kvinnor som behandlats för höggradig dysplasi. De ska screenas med andra tidsintervall och åldersintervall än inom det ordinarie screeningprogrammet. En annan grupp är kvinnor som är HPV-positiva utan cytologiska atypier. Dessa kvinnor måste kunna erbjudas en säker uppföljning vid HPV-persistens även om de flyttar över landstingsgränser. Åtkomst till kontrollfilsinformation måste därför vara möjlig nationellt.

20.2.3 Screening med HPV-analys

För administration av HPV-baserad screening krävs att systemet ska kunna hantera uppgifter om både cytologisvar och HPV-svar, och i kombination, för enskilda kvinnor. Olika kallelser ska kunna skickas till olika grupper. Kvinnor ska kunna kallas till provtagning där den genererade remissen blir bärare av information om provet ska analyseras för HPV och/eller cytologi. Olika brevtyper behövs för provsvar. Kvinnor ska också kunna kallas med olika tidsintervall beroende av tillhörighet i kontrollfil.

20.2.4 Invånartjänster och kallelseadministration

IT-system för kallelser bör kunna följande:

- Hantera personuppgifter (grundfiler, uppdateringar, säkerhet).
- Hantera ändrade personnummer och personer med skyddad identitet.
- Definiera olika geografiska områden såsom län, kommun, distrikt (ersätter församling) och postnummer samt kunna omdefiniera vid förändringar.
- ”Spärra” kvinnor som är hysterektomerade eller som uttryckt önskan om att inte bli kallade. Uppgift om spärr införts på grund av hysterektomi eller på egen begäran ska kunna lagras.
- Ge möjlighet att styra nästa kallelse baserat på aktuellt provsvar. Hantera differentierat intervall och provtagningsmetod beroende på ålder liksom ta hänsyn till tidigare provresultat.
- Ge information till laboratorierna om vilken eller vilka primära analyser som ska utföras utifrån patientens ålder och ev. tillhörighet i kontrollfil.
- Ge uppkoppling mot nationell tjänst för kontroll av provtagning i andra landsting för kvinna som är aktuell för kallelse.
- Erbjuda funktion för kommunikation med e-brevstjänst med möjlighet till olika brevtyper för kallelse och svar på både cytologi och HPV. Kommunikation till SMS-tjänster och webbkallelser. Användning av standardiserade format.

- Ha verktyg för planering av verksamheten (t.ex. att systemet automatiskt beräknar hur många kvinnor som behöver kallas under en tidsperiod, dvs. behov av bokningsbara tider och möjlighet till schemaläggning).
- Ge möjlighet för mödrahälsovården att själva, via ett webbaserat gränssnitt, kunna planera och lägga schema, spärra dagar samt godkänna lagt schema.
- Ha logik vid kallelsegenerering att jämnt per kallelseperiod (t.ex. per kvart) kunna fördela ut kvinnor baserat på tidigare kallelsehistorik. Ordinarie, uteblivande, kontrollfall samt förstagångsbesökare fördelas så att mottagningens arbetsbelastning blir så jämn som möjligt. Tider avsedda enbart som ombokningstider bör vara möjliga att planera.
- Ha automatboknings- och ombokningsfunktionalitet vilket innebär automatisk bokning av kallelsebara kvinnor enligt det schema som lagts upp. Webblösning för att komma åt ombokning via internet. Enkla och säkra system för inloggning till olika tjänster.
- Ge möjlighet att kommunicera med ombokningsportal såsom 1177 Vårdguidens e-tjänster eller motsvarande portal (som visar ombokningsbara tider inom bokningssystemet).
- Ge möjlighet för kallade kvinnor att checka in sitt besök i väntrummet.
- Ge möjlighet att lämna hälsodeklaration elektroniskt i antingen väntrummet eller undersökningsrummet.
- Ge möjlighet att registrera kompletterande screeningprov.
- Selektera kvinnor för självtest HPV enligt vårdprogrammet och hantera utskick.
- Manuellt lägga in ett flexibelt intervall till närmaste kallelse för en enskild kvinna
- Ge möjlighet att använda nationellt framtagna layoutmallar med gemensamt utseende för kallelse och svarsbrev

Kvinnan bör i kallelsesystemet ha möjlighet att

- ändra erbjuden tid och provtagningsstation obegränsat antal gånger
- avboka erbjuden tid och senare boka ny tid med samma inloggning
- skriva ut bokad tid
- välja att få påminnelse via SMS.

Barnmorskeverksamheten bör ha möjlighet att

- se prognos för hur många kvinnor som ska kallas under en viss period
- se datum för historiska prover och kallelser (adress dit kallelse skickats) samt prognos för när nästa kallelse ska skickas ut
- enkelt ta fram all statistik för mottagning och område
- boka ny tid till kvinnan
- omboka eller avboka kvinnans bokade tid
- skriva ut bokad tid
- boka tid på annan provtagningsstation
- skicka SMS-påminnelse på bokad tid
- skriva ut kallelsejournal/bokningslista
- registrera provtagningen i systemet
- se vilka kvinnor som ska ringas upp enligt vårdprogrammet och registrera åtgärder.

20.2.5 Stöd för provhantering

Systemet bör kunna följande:

- Ge möjlighet att skicka elektroniska remisser från mödrahälsovården till patologiklinikerna vid cellprovtagning.
- Ha provsvarshantering (kunna särskilja cytologi, HPV, provtagningsanledning i olika åldersgrupper m.m.).
- Ge möjlighet till remittering av kvinnor med avvikelse i prov. Elektroniska remisser från cytologlaboratoriet till gynekologiska mottagningar rekommenderas.
- Ge tillgång till morfologidata (cytologi, histopatologi) och HPV-data. Importera data från bl.a. morfologiregister.
- Utifrån vårdprogrammet kunna följa olika algoritmer för remittering beroende av tidigare historik.
- Ge möjlighet till uppföljning av kvinnor i kontrollfiler (Kontrollfil efter behandling resp Kontrollfil HPV) utifrån särskilda regelverk för fortsatta kallelser. Differentierad bevakning omfattande både HPV och cytologidata samt i kombination. Skäl till bevakning eller förändrat intervall inom GCK.
- Kunna identifiera provtagare.

20.2.6 Remittering och uppföljning

Systemet bör

- ha larmlista vid utebliven morfologisk handläggning av screeningfynd
- ha möjlighet till rapportering (både standardrapporter och skräddarsydda statistikuttag)
- ha möjlighet exportera data till andra system i olika typer av filformat
- ha möjlighet att selektera kvinnor som uteblivit under en viss tid och ska kontaktas på telefon respektive erbjudas självtest för HPV.

20.2.7 Statistik

Systemet bör

- ha möjlighet till lagring av såväl kallelseuppgifter som morfologidata för uppföljning och utvärdering
- ha uttagsverktyg för lokal rutinstatistik (såsom andel kallade, andel provtagna efter kallelse, andel med avvikande provsvar).

20.3 Kommunikation med kvalitetsregister

De lokala IT-systemen för mikrobiologi, cytologi och patologi samt kallelser behöver kunna exportera data till NKCx.

20.3.1 Processregistret

Regionalt cancercentrum väst har utvecklat en uppföljningsdatabas där alla uppgifter om kallelser, HPV-analyser och morfologier (cytologier och histopatologier) och behandlingar av dysplasi lagras (Processregistret, ”Cytburken”). Parallellt med kvalitetsregisterfunktionen har Cytburken en vårddatabas som genererar en patientöversikt och utgör grunden för sammanhållen

journalföring. Kallelsesystem i anslutna landsting bör kunna använda Cytburken som primär datakälla eller hämta data från Cytburken om kontrollfilstillhörighet i annat landsting och om senare prov finns registrerat än det som finns noterat i den egna databasen.

20.3.2 Analysregistret

Registret innehåller uppgifter om den svenska kvinnliga befolkningen, kallelseuppgifter, morfologidata (cytologi och histopatologi) liksom HPV-data från samtliga landsting. Landstingens IT-stöd måste kunna exportera ovan listade data enligt ett överenskommet format från sina respektive system till det nationella registret. Registret administreras av Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

20.4 Drift och support

Avtal för applikationssystem samt driftsupport måste finnas med definierade servicenivåer och servicetider.

20.5 Nationell kravställan

Landstingen rekommenderas att samordna sin kravställan på befintliga IT-system och utveckling av nya IT-system gentemot leverantörer. Hur detta ska ske behöver tydliggöras.

20.6 Utveckling inom IT, ny infrastruktur och applikationer (appar)

Den allmänna utvecklingen inom IT framför allt vad gäller utnyttjandet av så kallade ”tjänster” i stället för byggande av stora IT-system ställer också krav på befintliga systems möjlighet att anpassas för dessa. Exempel på generiska tjänster är IT-säkerhet, invånartjänster och kommunikation mellan system och applikationer (”appar”). Nationella invånartjänster inom 1177 Vårdguiden är uppbyggda på sådant sätt att olika system kommunicerar via en så kallad tjänsteplattform med överenskomna ”kontrakt” över t.ex. morfologidata och HPV-data och hur data ska definieras enligt en nationell överenskommelse. Det medger att olika applikationer och data i olika register kan kommunicera på ett säkert sätt.

20.7 Forskning

Informationen i IT-stödet ska vara tillgängligt för forskargrupper efter sedvanlig etikprövning. Därmed avses inte endast tillgång till data utan även möjligheten att söka relevant information i vårdsystem utan att göra avkall på integritet. Vården ska också kunna implementera innovativa tekniska lösningar i sina IT-system. Såväl vården som forskningen måste därför vara ense om IT-infrastrukturen.

KAPITEL 21

Kommunikation och information

Rekommendationer riktade till regionernas/landstingens ledningar och 1177 Vårdguiden samt till personal i vårdkedjan

- I enlighet med Socialstyrelsens rekommendationer bör särskild vikt läggas vid kommunikation och information för att förebygga och minimera de negativa psykologiska effekter som screeningprogram med HPV-analys kan medföra.
- Informations- och utbildningsmaterial samt mallar för kallelse och provsvar bör tas fram, förvaltas och utvecklas landstingsgemensamt och i första hand bör dessa användas av landstingen.
- Det nationella underlaget till kommunikationsplan bör användas vid utformandet av lokala kommunikationsplaner, men kan även fungera självständigt som stöd för verksamheterna. Att ge kvinnor saklig och samstämmig information i flera kanaler, såväl muntligt som skriftligt, skapar trygghet och tillit till screeningprogrammet.
- Kvinnor som får besked om avvikande prov bör alltid erbjudas möjlighet till personlig kontakt

21.1 Kommunikationsplan som ett stöd för verksamheterna

Kommunikation med de deltagande kvinnorna är mycket viktig både för att minimera de negativa psykologiska effekter som kan uppstå och för att inte täckningsgraden ska minska genom att analysmetoden för kvinnor över 30 år ändras. Socialstyrelsen har därför gjort bedömningen att det behövs strukturerad kommunikation kring screeningprogrammet. Som stöd för denna har vårdprogramgruppen tagit fram ett underlag till kommunikationsplan, som bland annat kan användas för att ta fram mallar för kallelser, provsvar och material med fördjupad information.

Underlaget till kommunikationsplan (bilaga 8) är tänkt att fungera som ett stöd för verksamheterna och professionerna inom vården med tydliga budskap och malldokument. Syftet är att ge goda grundförutsättningar för en samstämmig och tydlig kommunikation om screeningprogrammet. Relevanta delar av underlaget är citerat i detta kapitel, som alltså inte innehåller någon ny information utöver det som anges i bilagan.

Underlaget till kommunikationsplan innehåller även en bakgrunds- och nulägesbeskrivning som sätter in kommunikationen i sitt sammanhang. Där finns även en sammanställning av viktiga budskap om screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer som stöd för kommunikation och information om screeningen.

Målet är att kvinnor som erbjuds att delta i screeningprogrammet ska känna sig trygga och välinformerade om syftet med programmet och om hur det går till, samt att genom god tillgång på saklig information minimera risken för negativa psykologiska effekter.

Underlaget till kommunikationsplan har ett nationellt perspektiv och tar inte upp detaljer kring regional anpassning.

21.2 Konsekvent ordval ger ökad tydlighet

En förutsättning för att kunna ge samstämmig information med budskap som upplevs som tydliga och entydiga är att de som kommunicerar är konsekventa i sitt ordval. I utåtriktad information om screeningprogrammet och i kommunikationen mellan hälso- och sjukvårdspersonal och kvinnor bör nedanstående begrepp och definitioner användas i första hand.

Begrepp	Definitioner
HPV-analys	Begreppet *HPV-analys* bör användas istället för exempelvis HPV-test i utåtriktad kommunikation med kvinnor och allmänhet. Det sistnämnda kan ge intryck av att något ytterligare ska utföras på kvinnan utöver den för många välkända cellprovtagningen. Begreppet HPV-analys underlättar för att tydliggöra att det är en analysmetod som kan användas på samma prov. Tänk även på att förkortningen HPV alltid bör skrivas ut första gången den förekommer i en text eller omnämns i ett sammanhang. Ett alternativt uttryckssätt kan exempelvis vara: c*ellprovet analyseras för förekomst av humant papillomvirus (HPV)*.
Humant papillomvirus av högrisktyp (hrHPV)	Begreppet *humant papillomvirus av högrisktyp* (hrHPV) används som samlingsnamn på de typer av HPV som upptäcks med HPV-analys av ett gynekologiskt cellprov. hrHPV är ett internationellt vedertaget begrepp men lite missvisande och onödigt oroande eftersom risken för den enskilda kvinnan som bär hrHPV är mycket liten. I de flesta sammanhang kan hr utelämnas och man kan använda HPV som begrepp.
Cytologisk analys	Av samma skäl som beskrivits ovan bör begreppet *cytologisk analys* användas i utåtriktad kommunikation med kvinnor och allmänhet istället för cytologprov.
Gynekologiskt cellprov	*Gynekologiskt cellprov* är ett vedertaget begrepp för det prov som tas i livmoderhalsen på kvinnan. Eftersom provtagningen på kvinnan genomförs på samma sätt som i tidigare screening är det viktigt att fortsätta att använda samma begrepp även då provet analyseras för förekomst av HPV.
Gynekologisk cellprovtagning	Begreppet *gynekologisk cellprovtagning* används för den enskilda provtagning som utförs. Eftersom provtagningen på kvinnan genomförs på samma sätt som i tidigare screening och de analyser som görs fortfarande är analyser på celler tagna från livmoderhalsen, är det rimligt och viktigt att fortsätta att använda samma begrepp även då provet analyseras för förekomst av HPV.
Gynekologisk cellprovskontroll	Begreppet *gynekologisk cellprovskontroll* används för att mer övergripande beskriva den screening som erbjuds den kvinnliga befolkningen som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer. I utåtriktad kommunikation med kvinnor och allmänhet kan det användas som synonym till *screeningprogrammet för livmoderhalscancer* eller *cervixscreening*.
Screening	*Screening* är en systematisk undersökning av ett större antal friska människor för att upptäcka en sjukdom, eller förstadier till en sjukdom, innan den har gett symtom.

21.3 Kommunikationsstrategi

En stor utmaning är att screeningprogrammet berör en bred grupp individer med olika erfarenheter och skilda informationsbehov, behov som också kan förändras beroende på provsvar. Därtill tillkommer socioekonomiska skillnader och kulturella olikheter.

Kommunikationen bör därför ske på flera olika sätt, det informationsmaterial som tas fram behöver göras tillgängligt i flera kanaler och det behöver finnas möjlighet till personlig kontakt.

Det som är nytt i screeningen för livmoderhalscancer är främst den ökande omfattningen av HPV-analys som för många kvinnor kommer att medföra provsvar med ny information. Beroende på analysresultatet behöver en del kvinnor även kompletterande undersökningar. Det är situationer som kan väcka nya frågor och leda till oro och ångest.

Kommunikationen är viktig genom hela processen från kallelse till provtagningstillfälle och vid återkoppling om provresultat och eventuell uppföljning. Det är viktigt att alla kvinnor som deltar, och som erbjuds att delta, i screeningprogrammet får tillgång till validerad, korrekt, kortfattad och skriftlig information om screeningprogrammet genom hela processen. Innehållet bör vara formulerat på ett enkelt och begripligt sätt samt finnas tillgängligt på de språk som är vanliga i den aktuella befolkningsgruppen.

21.3.1 Informationspaket med tydliga och entydiga budskap

Saklig och samstämmig information i flera kanaler, såväl muntligt som skriftligt, skapar trygghet och tillit till screeningprogrammet.

Ett framtaget informationspaket med skriftlig information som kommunikationsstöd till hälso- och sjukvårdspersonal gör det lättare att sprida tydliga och entydiga budskap. Stomme till sådant informationspaket tas lämpligen fram gemensamt. Informationspaketet kan exempelvis innehålla en informationsaffisch att använda i väntrum samt ett informationsblad med vanliga frågor och svar att dela ut i samband med besök med hänvisning till fördjupad patientinformation på webbplatsen 1177 Vårdguiden.

Regionala cancercentrum i samverkans webbplats används för spridning av informationsmaterial till vårdpersonal.

21.3.2 Kortfattad och tydlig skriftlig information i tidigt skede

Det är viktigt att ge kvinnor kortfattad och tydlig skriftlig information redan vid den första kontakten med screeningprogrammet, såsom i kallelse och provsvar. Tidigare framtagna mallar för kallelse och provsvar uppdateras därför med kompletterande information om HPV och HPV-analys. För att tillmötesgå de kvinnor som vill veta mer finns det även kontaktuppgifter och hänvisning till fördjupad information i breven.

21.3.3 Tillförlitliga källor med fördjupad information digitalt

Internet är en viktig informationskälla i alla åldrar och används bland annat för att söka hälsoinformation och för att dela och jämföra både information och vårdupplevelser med andra. Det förstärker behovet av öppenhet och transparens i vården och att vårdgivare är konsekventa i sin kommunikation. Genom att använda samma begrepp och ge tydliga och entydiga svar på frågor som uppstår minskar risken för oro och missförstånd.

För att möta olika informationsbehov, och därigenom upprätthålla tilliten till screeningprogrammet, är det också viktigt att tillhandahålla informationsmaterial i digital form och erbjuda länkar vidare till tillförlitliga källor med fördjupad information i digitala kanaler för de som vill veta mer.

För att de källor som används ska upplevas tillförlitliga och aktuella behöver innehållet uppdateras i enlighet med vårdprogrammet och ses över löpande. Lämplig källa för patientinformation är exempelvis 1177 Vårdguiden. Där finns sedan tidigare informationssidor om såväl gynekologisk cellprovskontroll och cellförändringar som HPV och HPV-vaccination.

För ökad möjlighet till informationsspridning och tillgänglighet kan webbplatser med fördel även kompletteras med informations- och kommunikationsmöjligheter i sociala medier.

Det informationsmaterial som tas fram kan även tillgängliggöras i andra sammanhang på internet och i sociala medier där information om cellprovtagning görs tillgänglig med landsting eller region som avsändare. För att säkerställa aktualitet och versionshantering bör det ske genom att erbjuda länkar till innehåll som publiceras på 1177 Vårdguiden.

21.3.4 Särskilda informationsinsatser för kvinnor vars cellprov innehåller HPV

Många kvinnor kommer att få provsvar som kan göra dem oroliga. Det kan handla om att cellprovet innehåller HPV med eller utan tecken på cellförändring.

Om provet innehåller HPV och kvinnan också har cellförändringar kallas hon till en gynekologmottagning och får sina frågor besvarade i samband med kolposkopiundersökningen. Hon kan också ringa denna mottagning under väntetiden. Men om provet innehåller HPV och inte visar tecken på cellförändringar dröjer det 1 ½–3 år till nästa vårdkontakt inom screeningprogrammet, då kvinnan kallas till nästa provtagning. För att undvika att kvinnor oroar sig i onödan och för att värna om vårdens resurser krävs därför särskilda informationsinsatser till dessa kvinnor.

Tidigare framtagna mallar för provsvar samt dokument med vanliga frågor och svar bör uppdateras och förtydligas för att möta detta nya informationsbehov. Kvinnorna bör även erbjudas möjlighet att ta personlig kontakt för att få svar på frågor som kan lindra oro. I de fall kvinnan blir kallad till en gynekologisk mottagning för uppföljning bör hon kunna kontakta denna mottagning. I majoriteten av fallen där kvinnan får besked om HPV-infektion gäller inte det och då behöver landstingen ange en tydlig och tillgänglig möjlighet till personlig kontakt. Detta sker lämpligen genom en telefonservice.

21.3.5 Behov av telefonrådgivning som komplement

Syftet med ett telefonnummer för rådgivning är främst att ge kvinnor den självklara möjligheten att få personlig kontakt efter att ha fått ett svar om HPV-infektion. Rådgivningen ska kunna informera kvinnor som känner sig oroliga och ge svar på frågor utöver den information de kunnat ta till sig samt undvika att kvinnorna tar nya prover i onödan. Telefonrådgivningen bör kunna ge svar på generella frågor, ge övergripande information om gynekologisk cellprovtagning och HPV, hjälpa kvinnor att förstå provsvar samt hänvisa till vart de kan vända sig för att boka om sin tid.

Erfarenheten från RCC Stockholm-Gotland, som prövat att tillhandahålla ett regionalt telefonnummer för frågor om screening för livmoderhalscancer med HPV-analys, har visat att det finns ett tydligt behov av en sådan tjänst.

Den befintliga telefonrådgivningen genom 1177 Vårdguiden kan vara en naturlig kontaktväg för många kvinnor, och det är därför viktigt att säkra att telefonrådgivarna där har ett uppdaterat rådgivningsstöd med strukturerade svar på vanliga frågor. Det kan också vara nödvändigt att

förbereda för ett ökat antal samtal i samband med att fler landsting inför HPV-analys. Bl.a. erfarenheten från RCC Stockholm Gotlands rådgivning visar att det dessutom finns behov av en telefonservice som bemannas av vårdgivare med särskild kunskap och erfarenhet av att kommunicera kring HPV-infektioner. En sådan telefonservice kan sannolikt bli mest kostnadseffektiv och ge bäst service om den samordnas över landstingsgränser. Ett alternativ är då att i brevet med provsvar hänvisa till ett lokalt, regionalt eller nationellt telefonnummer med särskild kompetens att svara på denna typ av frågor. Uppföljning och utveckling av informationsinsatser med stöd av statistik och genom att logga frågor underlättas också med en gemensam satsning.

E-postkanal bör finnas för frågor utanför telefontid.

21.3.6 Stöd för tydlig och entydig kommunikation mellan vårdgivare och kvinnor

Utbildning av hälso- och sjukvårdspersonal är en viktig grundförutsättning för god kommunikation med kvinnor som deltar i screeningprogrammet som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer. Cirka 1 800 barnmorskor inom mödrahälsovården är engagerade i screeningverksamheten i landet tillsammans med läkare och annan personal vid gynekologmottagningar och andra vårdinrättningar. De möter varje år över 600 000 kvinnor för cellprovtagning. Hälso- och sjukvårdspersonalen som kommer i kontakt med screeningdeltagare har möjlighet att ge information, såväl skriftligt som muntligt, och besvara eventuella frågor. Utbildning i vilka förändringar som nationella vårdprogrammet innebär och en gemensam strategi kring kommunikation med tydliga budskap till kvinnor är avgörande för tilliten och bör ges hög prioritet.

21.3.7 Särskilda informationsinsatser för kvinnor som inte deltar

För att uppnå och upprätthålla ett högt deltagande krävs särskilda informationsinsatser för kvinnor som inte deltar i screeningprogrammet varje gång de blir kallade. Det motverkar även skillnader i deltagande utifrån socioekonomiska, språkliga och kulturella olikheter, och bidrar därmed till en mer jämlik vård.

Syftet är att motivera till ett ökat deltagande, minska oro och även informera om ombokningsmöjligheter. Det är viktigt att dessa informationsinsatser utformas så att kvinnors självbestämmande och möjlighet att avstå från provtagning inte äventyras.

Kommunikationsprocessen går till på så vis att en ny kallelse skickas till kvinnan som en årlig påminnelse efter utebliven cellprovtagning. Om inget prov tagits efter 6 år (eller 10 år, beroende på ålder) gör vårdgivaren ett försök att ta kontakt med kvinnan per telefon. Ytterligare ett år senare erbjuds kvinnan ett självtest för HPV.

I samband med andra gynekologiska undersökningar bör vårdgivaren erbjuda kompletterande screening vid behov.

21.3.8 Särskilda informationsinsatser för personer med livmoderhals som inte får en kallelse inom screeningprogrammet

Att delta i screeningprogrammet är viktig för alla personer mellan 23 och 70 år som har en livmoderhals, oavsett könsidentitet.

Kallelsesystemet utgår från kvinnliga personnummer, det innebär att transmän som har kvar sin livmoder och fått nytt personnummer inte automatiskt kallas till cellprovtagning. De behöver få information om det efter avslutad könsutredning, så att de själva kan kontakta en mottagning och boka tid för provtagning. Det är önskvärt att de får hjälp med detta av den enhet som utrett könsdysforin.

För att minska oro och upprätthålla tillit till screeningprogrammet är det också viktigt med tydlig information om vad som ligger till grund för screeningprogrammets åldersgränser - att åldersgränserna är satta för att ge optimalt skydd mot cervixcancer med ett minimum av bieffekter i form av överprovtagning och utredning av självläkande förändringar.

Riktade informationsblad kan med fördel tas fram.

21.3.9 Informera brett om vad som förändrats i screeningprogrammet och varför

För att öka grundkunskapen och förförståelsen hos allmänhet, hälso- och sjukvårdspersonal och beslutsfattare bör information om vad som förändrats i screeningprogrammet och varför spridas brett i anslutning till att vårdprogrammet träder i kraft.

21.4 Budskap, målgrupper och kanaler

21.4.1 Tydliga budskap

Gemensamma tydliga budskap är en förutsättning för att kunna ge saklig och samstämmig information i flera kanaler, såväl muntligt som skriftligt.

I underlaget till kommunikationsplan (se bilaga 8) finns viktiga budskap som provtagare och annan hälso- och sjukvårdspersonal som arbetar med vårdkontakter inom screeningprogrammet bör känna till och som med fördel kan användas i kommunikation med kvinnor och allmänhet.

Budskapen har delats in i sex övergripande ämnesområden:

1) Om förändringarna i screeningprogrammet
2) Om vilka som får och inte får kallelsetill screeningprogrammet
3) Fördelar med att delta i screeningen
4) Om provsvar med cellförändringar
5) Om HPV (humant papillomvirus)
6) Om provsvar med HPV

21.4.2 Målgrupper och ambassadörer

För information och kommunikation om screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer finns det två centrala målgrupper:

- I första hand kvinnor som deltar och som erbjuds att delta i screeningprogrammet, med särskilda budskap och informationsinsatser till kvinnor som inte deltar i screeningprogrammet och kvinnor vars cellprov innehåller HPV.
- I andra hand allmänhet, hälso- och sjukvårdspersonal och beslutsfattare.

Viktiga ambassadörer för att nå målgrupperna är:

- Hälso- och sjukvårdspersonal som kommer i kontakt med kvinnor inom screeningprogrammets målgrupp, främst barnmorskor och gynekologer.

21.4.3 Informations- och kommunikationskanaler

För att nå målgrupperna och möta olika informationsbehov behövs informationsinsatser i flera olika kanaler. De som är centrala för screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer listas nedan:

- **Kallelser och provsvar** ger för många den första informationen om cellprovtagning och är därefter en central kommunikationskanal. För att ge konsekvent information och jämlik vård är det viktigt att säkerställa att nationellt framtagna mallar för kallelse och provsvar används. Det har även påvisats i en randomiserad studie att den nationella kallelsen bidrar till ett högre deltagande i screeningen.
- **Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal** ger nödvändig kunskap om vilka förändringar som screeningprogrammet innebär och en gemensam strategi kring kommunikation med gemensamma begrepp och tydliga budskap.
- **Personliga möten och samtal** mellan hälso- och sjukvårdspersonal och de kvinnor som deltar och erbjuds att delta i screeningprogrammet är viktig. Det gäller både vid provtagning och i andra sammanhang där frågor kan komma på tal.
- **Telefonrådgivning** med möjlighet att även besvara frågor via e-post. För generella frågor och övergripande information om gynekologisk cellprovtagning och HPV, hjälp att förstå provsvar samt hänvisning till vart man kan vända sig för att boka om sin tid.
- **Informationsmaterial i tryckt form** bör tillhandahållas i mottagningens väntrum och kan även fungera som ett informationsstöd som hälso- och sjukvårdspersonal kan överlämna till kvinnor i samband med provtagning och frågor.
- **Informationsmaterial i digital form** bör även finnas som en del av den information som finns på 1177 Vårdguiden om gynekologiskt cellprov och HPV. Information i digital form kan med fördel även spridas i andra etablerade kanaler inom landsting och regioner som relaterar till ämnet, t.ex. på webbplatser och i sociala medier.
- **Brett riktad information** till allmänhet, hälso- och sjukvård och beslutsfattare om de förändringar som ingår i screeningprogrammet och dess förväntade effekter.

För att främja ett jämlikt deltagande bör även information som redan tidigare översatts till andra språk än svenska ses över och kompletteras.

21.5 Uppföljning

Följande uppföljning bör genomföras:

- Att säkerställa att täckningsgraden är likvärdig med eller högre än före 2015, främst för åldersgruppen över 30 år som erbjuds HPV-analys. Uppgifter om täckningsgrad redovisas sedan tidigare i Öppna jämförelser.
- Att medarbetare vid berörda verksamheter inom hälso- och sjukvården har fått information och utbildning om förändring och budskap – t.ex. genom spridning av vårdprogrammet.
- Att baspaket med informationsmaterial har erbjudits barnmorskemottagningar i samtliga landsting/regioner. Tryckta exemplar eller för nedladdning eller beställning.
- Att nationellt framtagna mallar för kallelse och provsvar finns tillgängliga digitalt för hälso- och vårdpersonal tillsammans med vanliga frågor och svar.
- Att patientinformation som gjorts tillgänglig via webbplatsen1177 Vårdguiden löpande uppdaterats i enlighet med vårdprogrammet och i samråd med medicinsk granskare för att säkerställa aktualitet och tillförlitlighet.
- Att landstingen erbjuder särskilt anpassad telefonrådgivning, antingen lokalt eller samordnat.
- Att kvalitetsuppföljning av telefonrådgivning och e-postrådgivning sker.
- Följs upp både med avseende på kvalitet och tillgänglighet med loggning av frågor och mätning av svarstider. Kvinnan bör även ges möjlighet att ge sitt omdöme efter samtalet/mailet, i den telefontjänst och mailtjänst som används.
- Att löpande mäta hur nöjda screeningdeltagarna är. Det finns en nationell enkät framtagen för deltagare i cellprovskontroll som inte använts i full skala ännu – ”Var du nöjd?”. Deltagare fyller i den direkt på plats, via pappersblankett eller digitalt via läsplatta. Mätning under 1–3 månader/år beroende på mottagningens storlek, förslagsvis under perioden september till november.

21.6 Ansvarsfördelning

Se bilaga 11, Kapitel 24 Underlag för samordning och nivåstrukturering och bilaga 8 Nationellt underlag till kommunikationsplan.

KAPITEL 22

Utbildning av nyckelgrupper inom gynekologisk cellprovskontroll

Vårdprogrammet identifierar några nyckelgrupper inom gynekologisk cellprovskontroll och lyfter fram både behov av grundläggande kompetens och särskilda krav som Socialstyrelsens rekommendationer och detta vårdprogram ställer på professionerna. Även för professioner som inte har varit föremål för dessa särskilda överväganden kommer det att finnas behov av speciella utbildningsinsatser när vårdprogrammet införs, t.ex. virologer, cytologer, patologer och biomedicinska analytiker. I bilaga 9 anges vilka utbildningsinsatser som bedöms behövas för att berörda yrkesgrupper ska kunna följa rekommendationerna i vårdprogrammet. Målgruppen för dokumentet är utbildningsansvariga i såväl grund- som fortbildning.

KAPITEL 23

Kvalitetsuppföljning

Sammanfattning och rekommendationer:

- Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx) ansvarar för att ge underlag för uppföljning av vårdprogrammet.
- Förutom att årligen sammanfatta kvaliteten på och effekten av programmet så har registret ett flertal ytterligare uppgifter (specificerade nedan), som att tillhandahålla nationella data för kvalitetsarbete, utvecklingsarbete och forskning samt främja nationell samordning inom detta.
- Registret monitorerar vårdprocesserna inom cervixcancerprevention på nationell, regional och lokal nivå, återkopplar till verksamheten och ger underlag för kvalitets- och utvecklingsarbete inom kvinnosjukvården, laboratorieverksamheterna, landstingens organisering av screening och inom mödrahälsovård.
- Ett delregistrer genererar en patientöversikt som är stöd för verksamheterna, ger underlag för gallring av kallelser över landstingsgränser samt tillgängliggör uppgifter om deltagande i kontrollfiler för de landsting som är anslutna.
- NKCx har uppdraget att för hela landet årligen rapportera utfallet av programmets kvalitetsindikatorer, i enlighet med de 11 kvalitetsindikatorer som är definierade av Socialstyrelsen samt följer ytterligare indikatorer definierade av NACx och nationella expertgruppen.
- Det åligger också NKCx att delta i internationaliseringsarbete inom kvalitetsindikatorer och årligen rapportera svenska data om detta enligt internationella definitioner.
- Det bör ingå i uppdraget för samtliga enheter inom landet som omfattas av programmet (t.ex. genom att utföra screeninganalyser, utfärda kallelse, ta prov eller utreda, behandla och följa upp kvinnor med avvikande prov) att delta i det nationella kvalitetsarbetet samt till NKCx rapportera för kvalitetsarbetet relevanta data, i förekommande fall som en del av sin ackreditering.
- Audits över inträffade fall av cervixcancer bör utföras årligen i enlighet med nationell standardiserad metodbeskrivning.

23.1 Bakgrund

Kvalitetsregistret NKCx är en förutsättning för att kunna uppfylla såväl EU:s och Socialstyrelsens rekommendationer om organiserad screening, samt för att kunna uppfylla intentionen om att Sveriges kvinnor ska kunna erbjudas en så god cancerprevention som möjligt.

Sverige är ett av de första länderna i världen som övergår till screening huvudsakligen baserad på cellprover med primär HPV-analys. Denna övergång bygger på vetenskaplig evidens från randomiserade studier, men behöver monitoreras noggrant eftersom åtgärderna ännu inte utvärderats i verkliga program. Flera detaljåtgärder som rekommenderas i detta vårdprogram bygger på svagare evidens och i vissa fall endast på professionell konsensus. Detta ställer än större krav på monitorering och kvalitetssäkring av program och processer.

23.2 Kvalitetsregistrets syfte

Registrets övergripande syfte är att förbättra arbetet mot cervixcancer genom att utvärdera och samordna insatser som minskar insjuknande och dödlighet i cervixcancer samt minskar negativa bieffekter av förebyggande interventioner.

Registrets mål finns beskriven i dess stadgar: http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/kvalitetsregister/

23.3 Verksamhet

23.3.1 Datainsamling

Registret samlar huvuddelen av data genom tät och regelbunden inrapportering från laboratorier inom klinisk cytologi, patologi och mikrobiologi, samt i förekommande fall data från kallelsesystem till screeningundersökningar som ligger utanför dessa. Vissa avgränsade data behöver rapporteras in direkt från kvinnosjukvården genom särskilt webbgränssnitt eller pappersblankett. Uppgifter, fr.a. relaterade till strukturmått, hämtas in med regelbundna enkäter till landsting och vårdgivare. Deltagar-/patientrelaterade utfallsmått insamlas via enkätverktyg. För att underlätta för laboratorierna och öka säkerheten kommer datainsamling att ske samlat för båda delregistren för de landsting som är anslutna till Processregistret, med Processregistret som ansvarigt för att insamlingen av data till bägge delregistren.

23.3.2 Kallelsedata – nationell integration

Data i Processregistret ska stå till förfogande för anslutna landsting för att gallra inför kallelser. Kvinnor som tagit prov i ett landsting behöver därmed inte kallas i onödan för undersökning i ett annat landsting. Av säkerhetsskäl ska kvinnor som ingår i någon av kontrollfilerna HPV och Kontrollfil efter behandling kunna vara försäkrade att dessa uppgifter finns tillgängliga över landstingsgränser om man flyttar. Processregistret ska kunna tillhandahålla dessa data.

23.3.3 Patientöversikt – senaste prov

Databasen i Processregistret genererar en patientöversikt som kan nås av behörig vårdpersonal i anslutna landsting. Åtkomst, samtycke från screenade kvinnor och patienter samt spärrning av uppgifter följer patientdatalagen.

Rutin finns för att utplåna (anonymisera) uppgifter från kvalitetsregistret för de kvinnor som så önskar. Kvinnorna informeras via kallelser om sina rättigheter att delta och avstå från deltagande i kvalitetsregistret. Information lämnas också om möjligheten att avstå från deltagande i endast ett av delregistren. Dessutom lämnas information på kallelsen om sammanhållen journalföring som är grunden för patientöversikten, och som kvinnor kan lämna samtycke till vid provtagningen.

23.3.4 Återkoppling

Registret producerar en årlig rapport med återförande av data till landstingen. Landsting anslutna till Processregistret får data för kommuner på mottagningsnivå och för vissa data i större kommuner på församlings eller distriktsnivå samt om så önskas på vårdgivarnivå. Kvalitetsregistret håller ett årligt nationellt möte i samband med presentationen av rapporten.

23.3.5 Öppenhet

Alla data från och med mottagningsnivå och uppåt är öppna. Individdata (kolposkopister, provtagare, operatörer) står till förfogande för chefer och individer.

23.3.6 Rätt till datauttag och beslutsgång vid datauttag

Landsting, vårdinrättningar och uppgiftslämnare har alltid rätt att ta del av sina egna data. Som en allmän princip gäller att nationella kvalitetsregistrets data ska vara tillgängliga för all användning relaterad till cervixcancerprevention, förutsatt att vederbörliga tillstånd för dataåtkomst finns. Förutom landstingens egna datauttag ska uttag beslutas av styrgruppen. Sådant beslut kan fattas via e-postförfrågan. Vid invändningar hänskjuts frågan till möte med styrgruppen. Inför beslut om datauttag ska berörda rapporterande landsting tillfrågas om synpunkter.

23.3.7 Audits

En väsentlig del av kvalitetsarbetet är s.k. audits, dvs. att man undersöker om uppkomst av fall av livmoderhalscancer kan tillskrivas brister i eller följsamhet till programmet (screeninghistorik för fall av cervixcancer i jämförelse med populationsbaserade kontrollkvinnor). Sådana audits bör utföras årligen och i enlighet med en nationellt standardiserad metodbeskrivning, som utarbetas av NACx. NKCx samordnar, genomför statistiska analyser och rapporterar auditen. Rapportering sker i samverkan med med regionala processägare och lokalt ansvariga som bidrar till att samla data och återför resultat till vården lokalt. Regionala resultat rapporteras in till NKCx som har att årligen sammanställa dessa i årsrapport, förbereda förslag på förbättringsåtgärder baserade på audit-data och evidens samt presentera dessa för den nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention (NACx). Laboratorierna bör också delta i regelbundna standardiserade audits av verksamhetens kvalitet.

23.4 Organisation

23.4.1 Styrgrupp

Styrgruppen bildades genom en sammanslagning av styrgruppen för det nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cellprovskontroll och den nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention som utsetts av Regionala cancercentrum i samverkan. Styrgruppen ska ha representation från de olika sjukvårdsregionerna i Sverige samt innehålla den kompetens och erfarenhet av de olika delar av cervixcancerpreventionen som krävs för att insamla och analysera de registerdata som behövs för att vidmakthålla och utveckla ett starkt, välorganiserat preventionsprogram. Vid inval av nya medlemmar i styrgruppen gäller att bägge registerhållarna ska vara överens i ärendet. Medlemmarna i Regionala cancercentrum i samverkans nationella arbetsgrupp bör som praxis ingå i styrgruppen. Ordförande utses av gruppen.

23.4.2 Expertgrupp

Expertgruppen ingår i registrets ledning och består av sakkunniga experter inom gynekologi, mödrahälsovård, klinisk cytologi, klinisk patologi, kallelseverksamhet för screening, klinisk virologi och epidemiologi. Expertgruppens medlemmar är förankrade inom respektive profession och specialistförening. Expertgruppen är gemensam med det offentligt ägda kvalitetssäkringsinstitutet Equalis och har bl.a. i uppdrag att ta fram förslag på

kvalitetsindikatorer, målvärden och registervariabler samt medverka vid analys och återförande av data.

23.4.3 Drift

Drift av Processregistret sker vid ITS, (Enheten för IT-stöd och systemutveckling vid Umeå universitet). Drift av Analysregistret sker vid Karolinska Institutet, Stockholm.

23.4.4 Landstingens delaktighet och ansvar

Landstingen har tillgång till inlevererade data. Landstingen kan ansluta sig till Processregistret och kan då förvänta sig kontinuerlig återkoppling samt processdata för rapportering till specifika kvalitetssystem. Respektive landsting ansvarar för att data är korrekta så långt det är görligt. Landstingen ansvarar för distribution av kvalitetsrapport och rättning av fel i lokala databaser. För tillgång till individuella patientdata ansvarar landstingen för behörighetssystem.

Förutom de kvalitetsparametrar som redovisas i bilagor så finns ytterligare kvalitetskrav som redovisas i respektive kapitel. Exempel:

- krav på barnmorskor som tar screeningprover
- krav på kolposkopister
- krav på läkare som behandlar dysplasi

23.5 Kvalitetsindikatorer

Socialstyrelsens indikatorer och de indikatorer som gemensamt tagits fram av Nationella arbetsgruppen, Nationella expertgruppens och Nationella kvalitetsregistret finns listade i bilaga 10.

KAPITEL 24

Underlag för samordning och nivåstrukturering

De nya nationella rekommendationerna innebär en mer komplex screeningprocess än tidigare, och det förutsätter ett nationellt vårdprogram som detta. Ansvaret för att genomföra screeningprogrammet ligger enligt hälso- och sjukvårdslagen på landstingen. Verksamheten är komplex och spänner vanligen över flera verksamhetsområden. Varje landsting bör ha en processledare med ansvar för att ha överblick över kvalitetsuppgifter i varje led och ge återkoppling till vårdkedjan om utveckling och förbättringsbehov.

I vårdkedjan ingår flera komponenter: laboratorier som utför HPV-analys och cytologisk analys samt histopatologisk diagnostik, gynekologiska mottagningar som utför kolposkopier, vävnadsprovtagningar och behandlingar, enheter som utfärdar kallelser, provtagningsenheter (barnmorskemottagningar).

För flera av dessa verksamheter är samordning inom landstinget eller på regional eller nationell nivå önskvärd. Detta kan i många fall ske genom överenskommelser inom och mellan landsting och regioner, men i vissa avseenden kan det falla inom ramen för nivåstrukturering. Exempelvis förväntas cytologivolymerna minska och kan behöva koncentreras på färre laboratorier, liksom en del andra laboratoriefunktioner med höga kvalitetskrav samt biobankning.

Kolposkopisk bedömning och behandling av ovanliga dysplasirelaterade problem bör samlas på ett fåtal erfarna läkare med särskild kompetens inom landsting eller region. Exempel på det är cellförändringar under graviditet, immunsuppression och handläggning av körtelcellsdysplasi (kapitel 0 och 0). En sådan samordning utesluter inte att den lokalt dysplasiansvariga läkaren bidrar till utredningen, kompletterar uppgifter och håller kontakt med patienten på hemmaplan.

Förbättringsåtgärder behöver implementeras samordnat och strukturerat inom och mellan regionerna, inte minst då det kan vara svårt att ändra på inarbetade rutiner i den egna organisationen om det finns återkommande svagheter (se kapitel 0).

I bilaga 11 sammanfattar Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention vårdprogrammets förslag på lokala, regionala och nationella åtgärder. Förslagen är riktade till ett flertal aktörer. Flera av förslagen ligger inte inom Regionala cancercentrums beslutsmandat utan kräver landstingsbeslut.

KAPITEL 25

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

Rekommendation

- HPV-självprov bör analyseras med PCR eller med metod som har motsvarande sensitivitet.
- Kvinnor som inte deltagit i screening ett screeningintervall + 4 år eller mer, bör få erbjudande om självprovtagning för HPV, företrädesvis direkt hemskickat.

Vid självprovtagning för HPV som primär screeningmetod enligt Socialstyrelsens tillfälliga föreskrift:

- Gravida, kvinnor i screeningprogrammets kontrollfiler, kvinnor aktuella för första screening och första cellprov efter 40 år bör inte erbjudas HPV-självprov som primär screeningmetod.
- Kvinnor vars analysresultat visar positiv HPV erhåller kallelse till uppföljande cellprov hos barnmorska med bokad tid inom 3–4 månader efter självprovtagning. Screeningremiss används och primär HPV analys görs.
- Kvinnor vars analysresultat visat positiv HPV och som inte kommer på uppföljande cellprov bör erhålla två påminnelser. Om kvinnan ändå uteblir från uppföljande cellprov hos barnmorska bör hon återgå till GCK där hon ett år efter självprovtagningen åter bör kallas till cellprov, med årlig påminnelse (omkallelse) om hon uteblir.
- Kvinnor som är 30 år eller äldre bör typas för HPV. Typning och införande i kontrollfil - HPV bör senast ske vid uppföljande positivt cellprov.
- Kvinnor som har särskilda behov eller som av olika skäl inte kan genomföra självprovtagning bör kunna erbjudas cellprovtagning hos barnmorska eller vid gynekologisk mottagning precis som tidigare.
- Kompletterande screening vid annat besök hos barnmorska eller vid gynekologisk mottagning bör erbjudas precis som tidigare.

25.1 Bakgrund

Från mitten av juli 2020 har Socialstyrelsen gett regionerna möjlighet att primärt screena för livmoderhalscancer med hjälp av självprovtagning av HPV om screeningen inte kan genomföras som vanligt på grund av Covid-19-pandemin. De nya föreskrifterna (HSLF-FS 2020:38) omfattar

23–64 åriga kvinnor och gäller tom 30 juni 2021. I föreskriftens 4 § står även att om en person vid det provtagningstillfälle som ligger närmast tidpunkten då denna fyller 41 år inte erbjuds analys för cytologi, ska personen erbjudas sådan analys så snart som möjligt, dock senast vid nästa provtagningstillfälle. Socialstyrelsens nya föreskrift påkallar ett behov av ytterligare information och en rekommendation i vårdprogrammet för cervixcancerprevention om hur metoden ska tillämpas och följas upp.

Mycket av den kunskap som finns om HPV-självprovtagning är hämtat från de studier som sedan tidigt 2000-tal undersökt metoden som en strategi för att nå långvariga icke-deltagare [309]. Nationella vårdprogrammet för cervixcancerprevention (NVP) rekommenderade redan i sin första version från 2017 (Kap 10.) att kvinnor som uteblivit från screeningen under ett screeningintervall + 4 år bör få erbjudande om HPV-självprov. Användandet av HPV-självprovtagning som primär screeningmetod har först på senare år börjat utvärderats i Europa [310]. Metoden är sedan 2017 i bruk i Nederländerna där kvinnor som så önskar kan beställa självprovtagningsmaterial för vaginal HPV analys i stället för att ta cellprov från livmoderhalsen hos sin husläkare [311].

En mycket viktig aspekt vid tillämpandet av HPV-självprovtagning är i vilken uträckning kvinnan som testat positivt deltar i uppföljande prov för att utröna huruvida cellförändring föreligger. Om HPV-analysen från vagina visar att det finns HPV talar flera studier för att så många som 80 % eller fler av kvinnorna därefter går till uppföljning [312]. Om kvinnan med positiv HPV analys från vagina inte kommer till uppföljning bör påminnelser skickas till kvinnan.

Ett framtida scenario innebärandes att regionerna får möjlighet att skicka erbjudande om screening där kvinnorna själva får välja mellan cellprov hos barnmorska eller självprovtagning, skulle på sikt kunna leda till en ökad andel självprovtagning och en minskad andel cellprovtagning hos barnmorska. Fördelarna med ökad självprovtagning är att det kan frigöra barnmorsketid samt bidra till minskade kostnader för screeningprogrammet. Nackdelarna är att triage med uppföljande cellprov hos barnmorska kan förlänga tiden till utredning, att barnmorskorna kan tappa kunskap och kompetens samt att kvinnorna förlorar en naturlig kontakt med mödrahälsovården. Det är också oklart hur deltagandet i screening påverkas av HPV-självprovtagning när erbjudandet riktas till screeningpopulationen. Användning av självprovtagning kräver omsorgsfull monitorering och utvärdering vid erbjudande om HPV-självprovtagning, se kap 25.5.

25.2 Metod för HPV-självprov

Under de senaste åren har metoden för självprovtagning och provets analys, utvecklats betydligt. Nya laboratoriemetoder, självprovtagningsmaterial, och lagringsmedium har kommit. I en meta-analys publicerad 2018 analyserades 56 studier som jämförde självprover och prover tagna av sjukvårdspersonal [312]. Resultaten visade att för självprov analyserade med PCR metod jämfört med klinisk tagna prover var den relativa sensitiviteten för CIN 2 + 0,99 (95 % C.I. 0,97 – 1,02) och det positiva prediktiva värdet (PPV) för CIN2+ och CIN3+ detsamma som för prover tagna av sjukvårdspersonal, specificiteten däremot var 2 % lägre.

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

Kvinnor som uteblivit från screeningen lång tid (10 år eller längre) har en hög prevalens HSILcyt vid positiv HPV-analys varför det är mycket angeläget att få dem att delta [311]. Det finns flera studier som riktat sig till kvinnor som uteblivit lång tid från screeningen s k *långtidsuteblivare*, som visat att deltagandet i denna grupp kan öka genom erbjudande om självprovtagning för HPV. Deltagandet har i dessa studier visat sig påverkas av om erbjudanden om HPV-självprovtagning skickas direkt hem till kvinnan (”mail to all”) eller om kvinnan får erbjudande om att beställa hem provtagningsmaterial (”opt-in”) [312]. Högre deltagande har setts om kvinnan får erbjudande med provtagningsmaterial direkt. I en randomiserad studie bland kvinnor som uteblivit under minst 10 år i Region Stockholm var deltagandet vid årlig påminnelse 1, 7 % mot 18, 7 % i gruppen som fick HPV-självprov direkt respektive 10,7 % i gruppen som fick erbjudande om att beställa [313]. NVP beskriver, som tidigare nämnts, kvinnor som inte deltagit i screening ett screeningintervall + 4 år som långtidsuteblivare.

25.3.1 Uppföljning av långtidsuteblivare med HPV positiv analys vid självprovtagning.

Rekommendationen i NVP från 2017 är att långtidsuteblivare kallas direkt till kolposkopi utan triage. Sedan vårdprogrammets tillkomst har sju regioner börjat erbjuda HPV-självprov till långtidsuteblivare. Det är sedan länge väl känt att HPV16 och 18 medför högre risk för HSIL och livmoderhalscancer än andra HPV-typer. En möjlig fokusering av strategin är att endast kvinnor med HPV typ 16 och 18 kallas direkt till kolposkopi medan kvinnor positiva för övriga HPV-typer först kallas till triage med cellprov hos dysplasibarnmorska. Region Stockholm rapporterar 2020 lika högt deltagande i uppföljning bland kvinnorna vid val av denna strategi. En sådan fokusering kan vara aktuell i synnerhet om det finns begränsade resurser för kolposkopi. Oavsett val av strategi bör tid erbjudas inom tre månader för uppföljning.

25.4 HPV-självprovtagning som primär screeningmetod

Den nya tillfälliga föreskriften om HPV-självprovtagning ger regionerna ett verktyg för att upprätthålla screeningen vilket är en stor vinst för kvinnorna och samhället i stort. Med införandet av HPV-självprovtagning som primär screeningmetod kommer ny kunskap att erhållas inom screeningen för livmoderhalscancer i Sverige. Vårdprogrammet ger här rekommendationer om hur HPV-självprovtagning ska kunna införas rent praktiskt. Ett erbjudande om självprov kan innefatta att kvinnorna får provtagningsmaterial skickat hem till sig eller ett erbjudande om att beställa hem provtagningsmaterial för provtagning t ex via 1177.se. Deltagarfrekvensen när kvinnor får provtagningsmaterialet hemskickat direkt har varit högre än när kvinnor har fått beställa provtagningsmaterial [313]. Påminnelser till kvinnor som har fått ett utskick med provtagningsmaterial men har ej skickat in ett prov kan vidare höja deltagarfrekvensen. Vårdprogrammet lämnar rekommendation och motivering till vilka kvinnor som bör undantas från HPV-självprovtagning där det är möjligt. För kvinnor som har särskilda behov ska provtagning hos barnmorska eller inom kvinnosjukvården kunna erbjudas precis som tidigare likaså kompletterande screening. Nedan redogörs för hur triage bör ske där en förstärkning är att screeningverksamheten bör skicka påminnelser till uppföljande cellprov hos barnmorska till de kvinnor som uteblir. NACx har även tagit fram nationella mallar för erbjudandebrev och

svarsbrev som regionerna bör använda om de erbjuder HPV-självprovtagning som primär screeningmetod relaterat till Covid-19-pandemin.

25.4.1 Kvinnor som primärt *inte* bör rekommenderas HPV-självprovtagning

Socialstyrelsens tillfälliga föreskrift HSLF-FS 2020:38 ger regionerna möjligheten att använda HPV-självprovtagning för gruppen kvinnor 23–64 år så att screeningen ska kunna upprätthållas. Vårdprogrammet vill här ge en rekommendation om vilka grupper av kvinnor som bör undantas från primär HPV-självprovtagning om detta är möjligt. Grupper av kvinnor som direkt bör kallas till cellprov hos barnmorska är:

- Kvinnor som ingår i kontrollfil efter behandling. NVP rekommenderar dubbelanalys vart tredje år.
- Kvinnor som ingår i kontrollfil-HPV. Triage vid primär HPV-självprovtagning kommer att förlänga tiden till kolposkopi för kvinnor med persisterande HPV.
- Den yngsta gruppen kvinnor (<30 år). Om primär HPV-självprovtagning erbjuds denna grupp kan den viktiga kontakt med mödrahälsovården som etableras vid de första screeningtillfällena gå förlorad. Om det inte är möjligt att erbjuda cellprovtagning för hela gruppen kvinnor <30 år bör kvinnans första screening prioriteras att ske hos barnmorska då det kan vara betydelsefullt utifrån ett folkhälsoperspektiv.
- Gravida kvinnor. NVP rekommenderar skyndsam handläggning vid såväl analys som vid cytologisk avvikelse av denna grupp varför primär HPV-självprovtagning inte är att rekommendera. I det nationella erbjudande-brevet för HPV-självprov uppmanas kvinnor som är gravida att inte utföra HPV-självprov utan istället kontakta sin barnmorska för cellprov. Det saknas även vetenskapligt stöd för att använda metoden för gravida.
- Kvinnor aktuella att kallas till gynekologisk cellprovskontroll för första cellprovet efter 40 år. Enligt VP 13.2.3 ska cellprovet analyseras för både HPV och cytologi i enlighet med Socialstyrelsens rekommendation från 2015. Socialstyrelsen har även i 4 § i HSLF-FS 2020:38 angivet att om en person vid det provtagningstillfälle som ligger närmast tidpunkten då denna fyller 41 år inte erbjuds analys för cytologi, ska personen erbjudas sådan analys så snart som möjligt, dock senast vid nästa provtagningstillfälle.

25.4.2 Handläggning vid primär HPV-självprovtagning

Om erbjudandet om HPV-självprov är ej besvarat	Kallas till cellprov om ett år.
Om HPV-självprov ej bedömbart	Kallas till nytt cellprov hos barnmorska.
Om HPV-självprov-negativ	Åter till GCK enligt normal rutin 3 eller 7 år
Om HPV-självprov-positiv	Kallas till uppföljande cellprov (triage) hos barnmorska inom 3–4 månader efter HPV-självprov är registrerat på labb. GCK remiss används. Primär HPV-analys utförs på laboratoriet.

25.4.3 Handläggning av uppföljande cellprovet efter positivt HPV-självprov

Om HPV-negativ på uppföljande cellprov med primär HPV-analys hos barnmorska.	Åter till GCK enligt normal rutin 3 eller 7 år.
Om HPV-positiv på uppföljande cellprov hos barnmorska.	Reflexanalys för cytologi. Om reflexanalys för cytologi visar cytologisk avvikelse remitteras kvinnan för uppföljning enligt NVP kap. 15
Om uteblir från uppföljande cellprov hos barnmorska.	Kallelse med bokad tid hos barnmorska (påminnelse 1) inom 2 månader efter 1:a uteblivande.
Om uteblir från påminnelse till uppföljande cellprov hos barnmorska.	Kallelse med bokad tid hos barnmorska (påminnelse 2) inom 2 månader efter 2:a uteblivande.
Om uteblir från andra påminnelse till uppföljande cellprov hos barnmorska.	Kvinnan återgår till GCK. Omkallelse efter ett år.

25.4.4 Angående kontrollfil-HPV vid primär HPV-självprovtagning

Under pågående Covid-19-pandemin bör möjligheten att kunna använda sig av HPV-självprovtagning inte försenas p g a begränsningar i de kallelsesystem som används i regionerna. Enligt NVP ingår inte kvinnor under 30 år i kontrollfil-HPV. NVP rekommenderar därför att kvinnor som är 30 år eller äldre som testat positivt för HPV-självprov *senast* vid positivt HPV i uppföljande cellprov hos barnmorska, bör typas för HPV 16, 18 och övrig (non 16/18) och därefter läggas in i aktuell kontrollfil-HPV.

25.5 Kvalitetsindikatorer vid HPV-självprovtagning

De regioner som använder sig av HPV-självprovtagning som primär screeningmetod, eller som en strategi för att nå långtidsuteblivare, behöver kontinuerligt följa upp hur det går med hjälp av nedanstående kvalitetsindikatorer. Detta är av stor vikt då det sker en ökande användning av HPV-självprovtagning samtidigt som den vetenskapliga litteraturen visar på att resultaten inte är samstämmiga, d v s i en del studier har det inte fungerar lika bra som i andra [312]. Under 2020–2021 kommer NACx tillsammans med NKCx att vara Socialstyrelsen behjälplig med att följa upp utfallet av primär HPV-självprovtagning som ett underlag för eventuellt förändrad föreskrift.

Mått HPV-självprovtagning ***avser mått vid HPV-självprov som primär screeningmetod**	**Målnivå:**	
	Acceptabel	Önskvärd
1. Deltagande i HPV-självprov A.Till långtidsuteblivare, direkt skickat B. Till långtidsuteblivare, beställt själv C. Primär screeningmetod under pandemin, direkt skickat D. Primär screeningmetod under pandemin, beställt själv	Ej signifikant annorlunda än deltagande vid vanlig kallelse utifrån kallelsegrupp	Bättre än deltagande vid vanlig kallelse utifrån kallelsegrupp
2. Andel omprov	1,0 %	0,5 %
3. Andel positiva prover*	deskriptiv statistik	
A. Andel HPV typ 16	deskriptiv statistik	
B. Andel HPV typ 18	deskriptiv statistik	
C. Andel HPV typ non 16/18	deskriptiv statistik	
4. Deltagande i uppföljande cellprov efter positivt HPV-självprov*	≥80 %>	90 %
5. Deltagande i vidare utredning efter avvikande cytologi på cellprov hos barnmorska*	≥80 %>	90 %
6. Deltagande i vidare utredning (kolposkopi) efter positivt HPV-självprov hos långtidsuteblivare	≥80 %>	90%
7. Andel långtidsuteblivare som testats med HPV-självprov och som får en biopsi-verifierad CIN2+	≥ 7/1000 screenade	>10/1000 screenade
8. Andel kvinnor med höggradig cellförändring i uppföljande cellprov hos barnmorska och som utretts med kolposkopi inom 6 månader från HPV-självprov*		90 %
9. Andel kvinnor med höggradig cellförändring i uppföljande cellprov hos barnmorska och som utretts med kolposkopi inom 12 månader från HPV-självprov*	90 %	99 %
10. Andel HPV-positiva som blivit HPV-negativa vid uppföljande cellprov hos barnmorska*	Deskriptiv statistik	

Kommentarer till kvalitetsindikatorer:

1. Deltagande i HPV-självprov

Förutsättningarna för högt deltagande skiljer sig åt mellan regionerna och hänger samman med många faktorer, te x om erbjudande ges till kvinnor som uteblivit lång tid för screeningen eller om det är ett erbjudande under rådande pandemi. Det är därför inte möjligt att ange ett lämpligt målvärde för hela landet. Varje region bör genomföra en regional utvärdering av hur deltagandet påverkas av användning av HPV-självprovtagning, med målsättningen att det ska innebära en förbättring. Man bör även monitorera utfallet utifrån provtagningsmaterial har skickats direkt hem till kvinnan eller om kvinnan har fått beställa själv.

2. Andel omprov

År 2018 var endast 0,08 % av alla självprovtagna prov i hela landet klassade som Ej Bedömbara. Hög andel prover som är Ej Bedömbara är ett problem för programmet och för kvinnorna varför det i möjligaste mån bör minimeras.

3. Andel positiva prov

Det är tydligt visat att självprovtagning ger ett ökat antal HPV-positiva som inte associerar med CIN2+, troligen på grund av att mindre onkogena HPV-infektioner i yttre genitalia fångas upp. Prevalensen varierar stort mellan olika studier. Det är inte rimligt med screeningprogram där ca 15% av befolkningen får besked om avvikande provsvar. Varje region som använder självprovtagning bör monitorera prevalensen HPV-positiva bland självprovtagna prover. I den internationella meta-analysen var prevalensen 11,1% (95% konfidens intervall 9,8% - 12,4%) [312].

3. Andel HPV typ 16 och/eller18, och non 16/18 positiva

Fördelningen av HPV-typer utifrån deras cancerrisk ger ett visst mått på om strategin nått ut till de kvinnor som var i högst behov av förebyggande screening-undersökningar. Varje region bör kunna fastställa deskriptiv statistik på fördelningen av HPV-typer.

4. Deltagande i uppföljande cellprov efter positivt HPV-självprov,

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

6. Deltagande i vidare utredning (kolposkopi) efter positivt HPV-självprov hos långtidsuteblivare

Varje region som använder självprovtagning bör monitorera hur många av de som testat positivt på självprovtagna prover som kommer till uppföljning. I den internationella meta-analysen fick 80,6% av de positiva uppföljning med biopsi hos gynekolog (95% konfidensintervall 67,0% - 91,5%) [312]. Om >80% av de HPV-positiva ska få uppföljning i två steg (först cellprov och sedan gynekologisk undersökning) så måste i varje steg >90% av dem som remitteras verkligen få uppföljning (0,9 x 0,9 =0,81). Uppföljning i steget mellan cellprov och gynekolog är särskilt angeläget, eftersom det då finns tecken både på onkogen infektion och på cytologisk avvikelse.

7. Andel långtidsuteblivare som testats med HPV-självprov och som får en biopsi-verifierad CIN2+

I den internationella meta-analysen var andelen CIN2+ per 1000 screenade med självprovtagning 9,8 (95% konfidensintervall 7,1 - 13,0) [312]. Ett rimligt målvärde är då att andelen CIN2+ bör vara över 10/1000 screenade och inte understiga 7/1000 screenade. Ett räkneexempel: Om 1000

testas med självprovtagning så är cirka 100 HPV-positiva. Av dem kan ca 50 förväntas vara cytologi-negativa och 10 inte kunna följas upp. Återstår 40 kvinnor som utreds med biopsi. För att uppnå målvärdet bör 10 av dem befinnas ha CIN2+ vilket ger ett positivt prediktivt värde vid gynekologisk uppföljning på cirka 25% och motsvarar ungefär vad som kunnat uppnås i svenska studier [313]. Monitorering av positivt prediktivt värde vid gynekologisk uppföljning skulle kunna vara ett alternativ, men då testas inte hela kedjan. Indikatorn om CIN2+ per 1000 screenade motsvarar ungefär att PPV för CIN2+ vid biopsi bör vara 25% och inte understiga 17%.

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

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

Ett positivt screeningprov ska genom vidare utredning leda till antingen frikännande, upptäckt av dysplasi eler tidig upptäckt av cancer inom en viss tid. Det går inom nuvarande NVP att genomföra inom 6 månader. Med HPV-självprov med triage med uppföljande cellprov hos barnmorska kan utredningstiden komma att förlängas då ett extra steg i införs vårdkedjan. Vid triagering uppstår en balansgång mellan möjlighet till utläkning av HPV och försenad upptäckt av höggradigcellförändring. Mellan 30 och 40 % av all livmoderhalscancer upptäcks genom utredning av ett screeningprov. Fördröjd diagnostik medför risk för att dysplasi utvecklas till cancer och att FIGO Stadium IA blir IB eller högre [314].

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

Uppskattningsvis ca 20% av dem som testats positiva för HPV blir negativa vid ett uppföljande HPV-test. Denna andel är beroende av kvinnornas ålder, HPV-typ samt av hur lång tid som förflutit mellan de två testerna. Varje region bör kunna sammanställa beskrivande statistik om detta mätetal.

KAPITEL 26

Referenser

1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383(9916):524-32.
2. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(2):88-99.
3. Dillner J, Sparén P, Andrae B, Strander B. [Cervical cancer has increased in Sweden in women who had a normal cell sample]. Lakartidningen. 2018;115.
4. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2011;20(7):1398-409.
5. Smelov V, Elfstrom KM, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlstrom L, et al. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. International journal of cancer Journal international du cancer. 2015;136(5):1171-80.
6. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. The Lancet Oncology. 2012;13(6):607-15.
7. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Res. 2015;1:22-31.
8. Nicula FA, Anttila A, Neamtiu L, Zakelj MP, Tachezy R, Chil A, et al. Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new member states of the European Union. European journal of cancer. 2009;45(15):2679-84.
9. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2013;22(4):553-60.
10. Socialstyrelsen. Gynekologisk cellprovskontroll : förslag till screeningprogram. Stockholm: Socialstyrelsen; 1998.
11. SFOG. Cervixcancerprevention. ARG-rapport nr 63, . 2010.
12. Socialstyrelsen. Statistik om cancer [cited 2021-03-24]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/.
13. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lonnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. British journal of cancer. 2014;111(5):965-9.
14. 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. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(9):622-9.

15. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. Bmj. 2012;344:e900.
16. Darlin L, Borgfeldt C, Widen E, Kannisto P. Elderly women above screening age diagnosed with cervical cancer have a worse prognosis. Anticancer research. 2014;34(9):5147-51.
17. Castanon A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. PLoS Med. 2014;11(1):e1001585.
18. Wang J, Andrae B, Sundström K, Ploner A, Ström P, Elfström KM, et al. Effectiveness of cervical screening after age 60 years according to screening history: Nationwide cohort study in Sweden. PLoS medicine. 2017;14(10):e1002414-e.
19. Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. Bmj. 2014;348:f7361.
20. 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. European journal of cancer. 2009;45(15):2671-8.
21. Sasieni P, Cuzick J. Routine audit is an ethical requirement of screening. Bmj. 2001;322(7295):1179.
22. Cuzick J. Routine audit of large-scale cervical cancer screening programs. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(9):605-6.
23. Lacour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. Journal of pediatric and adolescent gynecology. 2012;25(2):93-7.
24. 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. American journal of epidemiology. 2003;157(3):218-26.
25. NKCx. Datautdrag från implementering av primär HPV-screening i region Stockholm-Gotland.
26. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. The New England journal of medicine. 1999;341(22):1633-8.
27. Sanner K, Wikstrom I, Gustavsson I, Wilander E, Lindberg JH, Gyllensten U, et al. Daily self-sampling for high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2015;73:1-7.
28. Socialstyrelsen. Primärprevention [cited 2021-03-24]. Available from: https://termbank.socialstyrelsen.se/?TermId=407&SrcLang=sv.
29. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. The New England journal of medicine. 2006;354(25):2645-54.
30. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. Virology. 2013;445(1-2):224-31.
31. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006;24 Suppl 1:S1-15.
32. Simen-Kapeu A, La Ruche G, Kataja V, Yliskoski M, Bergeron C, Horo A, et al. Tobacco smoking and chewing as risk factors for multiple human papillomavirus infections and

cervical squamous intraepithelial lesions in two countries (Cote d'Ivoire and Finland) with different tobacco exposure. Cancer Causes Control. 2009;20(2):163-70.
33. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. Cancer Causes Control. 2003;14(9):805-14.
34. Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, Anderson M, Edwards R, Steele SJ, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. Lancet. 1996;347(9006):941-3.
35. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002;359(9312):1085-92.
36. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 90. Human Papillomaviruses. Lyon: IARC; 2005.
37. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
38. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. The New England journal of medicine. 2015;372(8):711-23.
39. Dillner J, Brown DR. Can genital-tract human papillomavirus infection and cervical cancer be prevented with a vaccine? Expert Rev Mol Med. 2004;6(9):1-21.
40. Läkemedelsindustriföreningen. FASS. Cervarix [Citede 2021-03-24]. Available from: https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20060503000031.
41. Läkemedelsindustriföreningen. FASS. Gardasil [Available from: https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20140314000038.
42. Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(7):400-10.
43. Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Simard JF, Dillner J, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. Jama. 2014;311(6):597-603.
44. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(7):469-74.
45. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. Bmj. 2014;348:g1458.
46. Stillo M, Carrillo Santisteve P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(5):697-712.
47. European Medicines Agency. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS: European Medicines Agency,; [Cited 2021-04-07]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/hpv-vaccines-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots.
48. Socialstyrelsen. SOSFS 2008:31. Ändring i föreskrifterna (SOSFS 2006:22) om vaccination av barn. Socialstyrelsen, Stockholm, 2008.
49. Smittskyddsinstitutet. Övervakning av HPV-vaccination i Sverige. Arbetsplan. Smittskyddsinstitutet, Solna, 2012.
50. Socialdepartementet. Svensk författningssamling SFS 2012:453. Lag om register över nationella vaccinationsprogram.

51. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. Bmj. 2013;347:f5906.
52. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. Jama. 2015;313(1):54-61.
53. European Medicines Agency. EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS [Cited 2021-03-25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002436.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
54. Folkhälsomyndigheten. Statistik för HPV-vaccinationer [Cited 2021-04-07]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-hpv-vaccinationer/
55. Herweijer E, Feldman AL, Ploner A, Arnheim-Dahlström L, Uhnoo I, Netterlid E, et al. The Participation of HPV-Vaccinated Women in a National Cervical Screening Program: Population-Based Cohort Study. PloS one. 2015;10(7):e0134185.
56. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrom L, Walum H, Frans E, Sparen P, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. The Journal of infectious diseases. 2012;206(6):860-6.
57. Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnoo I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. International journal of cancer Journal international du cancer. 2016.
58. Socialstyrelsen. HSLF-FS 2016:7.
59. Cancercentrum i samverkan. Effekten på deltagarfrekvens av SKL:s mall för kallelse till gynekologisk cellprovtagning.
60. Segnan N, Senore C, Giordano L, Ponti A, Ronco G. Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. Tumori. 1998;84(3):348-53.
61. Regionalt cancercentrum väst. Sammanställning av Kvalitetsdata 2014 [Cited 2021-03-25]. Available from: https://cancercentrum.se/vast/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/kvalitetsregister/kvalitetsrapporter/.
62. Internetstiftelsen. Svenskarna och Internet [Cited 2021-04-07]. Available from: https://svenskarnaochinternet.se/.
63. IARC Working Group. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. . British medical journal. 1986;293(6548):659-64.
64. Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. Cancer. 2000;88(10):2283-9.
65. Lindqvist PG, Hellsten C, Rippe A. Screening history of women in Malmo with invasive cervical cancer. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2008;137(1):77-83.
66. Azerkan F, Sparen P, Sandin S, Tillgren P, Faxelid E, Zendehdel K. Cervical screening participation and risk among Swedish-born and immigrant women in Sweden. International journal of cancer Journal international du cancer. 2012;130(4):937-47.

67. International Confederation of Midwives. International Code of Ethics for Midwives [Cited 2021-03-26]. Available from: https://www.internationalmidwives.org/our-work/policy-and-practice/international-code-of-ethics-for-midwives.html.
68. Foster P, Anderson CM. Reaching targets in the national cervical screening programme: are current practices unethical? Journal of medical ethics. 1998;24(3):151-7.
69. Waller J, Bartoszek M, Marlow L, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey. Journal of medical screening. 2009;16(4):199-204.
70. Oscarsson MG, Benzein EG, Wijma BE. Reasons for non-attendance at cervical screening as reported by non-attendees in Sweden. Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology. 2008;29(1):23-31.
71. Eaker S, Adami HO, Sparen P. Reasons women do not attend screening for cervical cancer: a population-based study in Sweden. Prev Med. 2001;32(6):482-91.
72. Soneji S, Fukui N. Socioeconomic determinants of cervical cancer screening in Latin America. Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health. 2013;33(3):174-82.
73. Mandelblatt J, Traxler M, Lakin P, Thomas L, Chauhan P, Matseoane S, et al. A nurse practitioner intervention to increase breast and cervical cancer screening for poor, elderly black women. The Harlem Study Team. Journal of general internal medicine. 1993;8(4):173-8.
74. Morrell S, Taylor R, Zeckendorf S, Niciak A, Wain G, Ross J. How much does a reminder letter increase cervical screening among under-screened women in NSW? Australian and New Zealand journal of public health. 2005;29(1):78-84.
75. Eaker S, Adami HO, Granath F, Wilander E, Sparen P. A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2004;13(3):346-54.
76. Broberg G, Jonasson JM, Ellis J, Gyrd-Hansen D, Anjemark B, Glantz A, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: telephone contact with long-term non-attendees in Sweden. Results from RACOMIP, a randomized controlled trial. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;133(1):164-71.
77. Broberg G, Gyrd-Hansen D, Miao Jonasson J, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014;134(9):2223-30.
78. Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. Bmj. 2010;340:c1040.
79. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Self-sampling versus reminder letter: effects on cervical cancer screening attendance and coverage in Finland. International journal of cancer Journal international du cancer. 2011;128(11):2681-7.
80. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening - a randomised controlled trial. British journal of cancer. 2011;104(6):915-20.
81. Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective

alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007;120(7):1505-10.
82. Sanner K, Wikstrom I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. British journal of cancer. 2009;101(5):871-4.
83. Wikstrom I, Lindell M, Sanner K, Wilander E. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. British journal of cancer. 2011;105(3):337-9.
84. Gok M, van Kemenade FJ, Heideman DA, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. International journal of cancer Journal international du cancer. 2012;130(5):1128-35.
85. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. European journal of cancer. 2015;51(16):2375-85.
86. Rodvall Y, Kemetli L, Tishelman C, Tornberg S. Factors related to participation in a cervical cancer screening programme in urban Sweden. European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation. 2005;14(5):459-66.
87. Olsson E, Lau M, Lifvergren S, Chakhunashvili A. Community collaboration to increase foreign-born women's participation in a cervical cancer screening program in Sweden: a quality improvement project. International journal for equity in health. 2014;13:62.
88. Arbyn M. Flemish Working Party Sampling. A technical guideline: collection of adequate Pap smears of the uterine cervix. IPH/EPI-REPORTS 4, 1-53. 2000. Brussels, Scientific Institute of Public Health. 2000.
89. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, McGoogan E, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology. 2007;18(3):133-9.
90. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. International journal of cancer Journal international du cancer. 2009;124(3):516-20.
91. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer screeningprogram livmoderhalscancer [Cited 2021-03-26]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/livmoderhalscancer/.
92. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. The New England journal of medicine. 2009;360(14):1385-94.
93. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? Clin Microbiol Infect. 2015;21(9):817-26.
94. Equalis. Equalis, [Cited 2021-03-26]. Available from: https://www.equalis.se/sv/.
95. Karolinska institutet. HPVcenter [Cited 2021-03-26]. Available from: https://www.hpvcenter.se/.
96. UK NEQAS. UK NEQAS [Cited 2021-03-26]. Available from: https://ukneqas.org.uk/.

97. Quality Control for Molecular Diagnostics. Quality Control for Molecular Diagnostics [Available from: http://www.qcmd.org/.
98. Eklund C, Forslund O, Wallin KL, Dillner J. Global improvement in genotyping of human papillomavirus DNA: the 2011 HPV LabNet International Proficiency Study. Journal of clinical microbiology. 2014;52(2):449-59.
99. Cancercentrum i samverkan. Specifikation för överföring av HPV-testresultat,version 10 [Cited 2021-04-07]. Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/nationellt-kvalitetsregister/historik-och-innehall/hpv-specifikation-v10-171127.pdf.
100. Dahlstrom LA, Ylitalo N, Sundstrom K, Palmgren J, Ploner A, Eloranta S, et al. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010;127(8):1923-30.
101. Nayar RW, DS,. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes: Springer International Publishing; 2015.
102. Arbyn M AA, Jordan J, et al.,. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; pp. 1–291. 2008 [Cited 2021-03-26]. Available from: http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf.
103. Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart D, Ridder R, Berkhof J, et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. British journal of cancer. 2014;110(6):1579-86.
104. Shidham VB, Mehrotra R, Varsegi G, D'Amore KL, Hunt B, Narayan R. p16 immunocytochemistry on cell blocks as an adjunct to cervical cytology: Potential reflex testing on specially prepared cell blocks from residual liquid-based cytology specimens. Cytojournal. 2011;8:1.
105. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Journal of lower genital tract disease. 2012;16(3):205-42.
106. Stoler MH. New Bethesda terminology and evidence-based management guidelines for cervical cytology findings. Jama. 2002;287(16):2140-1.
107. Kolstad P, Klem V. Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ. Obstetrics and gynecology. 1976;48(2):125-9.
108. Kurman RJ CM, Herrington CS, Young RH, . WHO Classification of Tumours of th Female Reproductive Organs. Lyon: IARC; : International Agency for Research on Cancer,; 2014.
109. Galgano MT, Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. Can HPV-16 genotyping provide a benchmark for cervical biopsy specimen interpretation? American journal of clinical pathology. 2008;130(1):65-70.
110. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. International journal of cancer Journal international du cancer. 2011;128(6):1354-62.

111. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. The Journal of infectious diseases. 2012;205(10):1544-53.
112. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. Obstetrics and gynecology. 2010;116(6):1373-80.
113. Mills AM, Paquette C, Castle PE, Stoler MH. Risk stratification by p16 immunostaining of CIN1 biopsies: a retrospective study of patients from the quadrivalent HPV vaccine trials. The American journal of surgical pathology. 2015;39(5):611-7.
114. Sundström K, Lu D, Elfström KM, Wang J, Andrae B, Dillner J, et al. Follow-up of women with cervical cytological abnormalities showing atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion: a nationwide cohort study. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216(1):48.e1-.e15.
115. Wang J, Andrae B, Sundstrom K, Strom P, Ploner A, Elfstrom KM, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. Bmj. 2016;352:i276.
116. Elfgren K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K, et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;193(3 Pt 1):650-7.
117. 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. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(1):24 e1-7.
118. Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R, Qiao YL. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. Gynecologic oncology. 2008;110(1):32-6.
119. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstetrics and gynecology. 2012;120(1):166-72.
120. 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2005;84(10):1013-7.
121. Bowring J, Strander B, Young M, Evans H, Walker P. The Swede score: evaluation of a scoring system designed to improve the predictive value of colposcopy. Journal of lower genital tract disease. 2010;14(4):301-5.
122. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of Cervical Biopsies and Sensitivity of Colposcopy. Obstetrics and gynecology. 2006;108(2):264-72.
123. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. J Clin Oncol. 2015;33(1):83-9.
124. 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1997;76(1):69-73.
125. Boardman LA, Meinz H, Steinhoff MM, Heber WW, Blume J. A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette. Obstetrics and gynecology. 2003;101(3):426-30.

126. Goksedef BP, Akbayir O, Numanoglu C, Corbacioglu A, Guraslan H, Bakir LV, et al. Evaluation of endocervical canal in women with minimal cervical cytological abnormalities. Journal of lower genital tract disease. 2013;17(3):261-6.
127. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 1998;92(4 Pt 2):727-35.
128. 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. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(17):1336-43.
129. Pretorius RG, Belinson JL, Azizi F, Peterson PC, Belinson S. Utility of random cervical biopsy and endocervical curettage in a low-risk population. Journal of lower genital tract disease. 2012;16(4):333-8.
130. 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. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;191(2):430-4.
131. Cruickshank ME, Cotton SC, Sharp L, Smart L, Walker LG, Little J, et al. Management of women with low grade cytology: how reassuring is a normal colposcopy examination? BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2015;122(3):380-6.
132. Kelly RS, Walker P, Kitchener H, Moss SM. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(1):20-5.
133. Smith MC, Keech SE, Perryman K, Soutter WP. A long-term study of women with normal colposcopy after referral with low-grade cytological abnormalities. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006;113(11):1321-8.
134. Elfgren K, Elfström KM, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216(3):264.e1-.e7.
135. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. Bmj. 2009;339:b2569.
136. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, Schnatz PF, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis. International journal of cancer Journal international du cancer. 2016;138(2):303-10.
137. 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. Journal of medical screening. 2004;11(2):70-6.
138. Silfverdal L, Kemetli L, Sparen P, Andrae B, Strander B, Ryd W, et al. Risk of invasive cervical cancer in relation to clinical investigation and treatment after abnormal cytology: a population-based case-control study. International journal of cancer Journal international du cancer. 2011;129(6):1450-8.
139. Massad LS, Tate N, Cejtin E, Collins YC. Quantifying the risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopy results. Journal of lower genital tract disease. 2005;9(1):23-8.

140. Richards A, Dalrymple C. Abnormal cervicovaginal cytology, unsatisfactory colposcopy and the use of vaginal estrogen cream: an observational study of clinical outcomes for women in low estrogen states. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(3):440-4.
141. Piccoli R, Mandato VD, Lavitola G, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, et al. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: implications for management. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2008;140(2):269-74.
142. Makkar B, Batra S, Gandhi G, Zutshi V, Goswami D. Vaginal misoprostol versus vaginal estradiol in overcoming unsatisfactory colposcopy. Gynecologic and obstetric investigation. 2014;77(3):176-9.
143. Saunders N, Anderson D, Gilbert L, Sharp F. Unsatisfactory colposcopy and the response to orally administered oestrogen: a randomized double blind placebo controlled trial. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97(8):731-3.
144. Aggarwal R, Suneja A, Agarwal N, Mishra K. Role of misoprostol in overcoming an unsatisfactory colposcopy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Gynecologic and obstetric investigation. 2006;62(2):115-20.
145. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 1993;12(2):186-92.
146. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;132(4):854-67.
147. Sasieni P, Castanon A, Landy R, Kyrgiou M, Kitchener H, Quigley M, et al. Risk of preterm birth following surgical treatment for cervical disease: executive summary of a recent symposium. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2015.
148. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2014;349:g6192.
149. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;205(1):19-27.
150. Roura E, Castellsague X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014;135(2):453-66.
151. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. Cancer science. 2010;101(9):2065-73.
152. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 2014;123(4):752-61.
153. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. Obstetrics and gynecology. 2009;114(6):1232-8.
154. Heinonen A, Gissler M, Riska A, Paavonen J, Tapper AM, Jakobsson M. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. Obstetrics and gynecology. 2013;121(5):1063-8.

155. 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;367(9509):489-98.
156. Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics. 2014;289(1):85-99.
157. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khobjai A, Chandacham A, Tucksinsook U. Complications of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia: a prospective study. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2006;89(5):583-7.
158. Sutthichon P, Kietpeerakool C. Perioperative complications of an outpatient loop electrosurgical excision procedure: a review of 857 consecutive cases. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2009;10(3):351-4.
159. Petry KU. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(5):641-51.
160. Gurumurthy M, Cotton SC, Sharp L, Smart L, Little J, Waugh N, et al. Postcolposcopy management of women with histologically proven CIN 1: results from TOMBOLA. Journal of lower genital tract disease. 2014;18(3):203-9.
161. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. Anticancer research. 2008;28(3B):1763-6.
162. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. The Lancet Oncology. 2008;9(5):425-34.
163. Wilkinson TM, Sykes PH, Simcock B, Petrich S. Recurrence of high-grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;212(6):769 e1-7.
164. Guedes AC, Zeferino LC, Syrjanen KJ, Brenna SM. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. Anticancer research. 2010;30(6):2319-23.
165. Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, et al. Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. Journal of lower genital tract disease. 2016;20(1):15-21.
166. Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. Obstetrics and gynecology. 1980;55(5):546-50.
167. Boonstra H, Aalders JG, Koudstaal J, Oosterhuis JW, Janssens J. Minimum extension and appropriate topographic position of tissue destruction for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstetrics and gynecology. 1990;75(2):227-31.
168. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. The Lancet Oncology. 2007;8(11):985-93.
169. Ghaem-Maghami S, De-Silva D, Tipples M, Lam S, Perryman K, Soutter W. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2011;118(6):679-84.
170. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2001;108(10):1025-30.

171. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Harrity C, et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(6):685-91.
172. Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix--a systematic review. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2014;24(9):1543-8.
173. Baalbergen A, Molijn AC, Quint WG, Smedts F, Helmerhorst TJ. Conservative Treatment Seems the Best Choice in Adenocarcinoma In Situ of the Cervix Uteri. Journal of lower genital tract disease. 2015;19(3):239-43.
174. Munro A, Leung Y, Spilsbury K, Stewart CJ, Semmens J, Codde J, et al. Comparison of cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedure in the management of cervical adenocarcinoma in situ: What is the gold standard? Gynecologic oncology. 2015;137(2):258-63.
175. Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC, et al. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. American journal of obstetrics and gynecology. 2014;210(4):366 e1-5.
176. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. Gynecologic oncology. 2012;124(3):490-5.
177. Martin-Hirsch PP, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD001421.
178. Lipscomb GH, Roberts KA, Givens VM, Robbins D. A trial that compares Monsel's paste with ball electrode for hemostasis after loop electrosurgical excision procedure. American journal of obstetrics and gynecology. 2006;194(6):1591-4; discussion 5.
179. 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. Gynecologic oncology. 2005;96(3):771-5.
180. Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006;113(5):511-4.
181. Strander B, Ryd W, Wallin KL, Warleby 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? European journal of cancer. 2007;43(12):1849-55.
182. Asciutto KC HE, Darlin L, Forslund O, Borgfeldt C. Follow-up with HPV test and cytology as test of cure at six months after conisation is reliable. [Epub ahead of print] Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2016.
183. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. The Lancet Oncology. 2011;12(5):441-50.
184. Uijterwaal MH, Kocken M, Berkhof J, Bekkers RL, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, et al. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands. Journal of lower genital tract disease. 2014;18(4):338-43.
185. Cubie HA, Canham M, Moore C, Pedraza J, Graham C, Cuschieri K. Evaluation of commercial HPV assays in the context of post-treatment follow-up: Scottish Test of Cure Study (STOCS-H). Journal of clinical pathology. 2014;67(6):458-63.

186. 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? Gynecologic oncology. 2000;79(2):294-9.
187. Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. Gynecologic oncology. 1997;66(1):108-13.
188. Cruickshank ME, Sharp L, Chambers G, Smart L, Murray G. Persistent infection with human papillomavirus following the successful treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2002;109(5):579-81.
189. Legood R, Smith M, Lew JB, Walker R, Moss S, Kitchener H, et al. Cost effectiveness of human papillomavirus test of cure after treatment for cervical intraepithelial neoplasia in England: economic analysis from NHS Sentinel Sites Study. Bmj. 2012;345:e7086.
190. Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstetrics and gynecology. 2002;100(5 Pt 1):965-71.
191. Rositch AF, Soeters HM, Offutt-Powell TN, Wheeler BS, Taylor SM, Smith JS. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: a systematic review. Gynecologic oncology. 2014;132(3):767-79.
192. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet. 2001;358(9295):1782-3.
193. 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. Gynecologic oncology. 2003;90(2):358-65.
194. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. The Lancet Oncology. 2011;12(7):663-72.
195. Wright TC, Jr., Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;206(1):46 e1- e11.
196. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(18):1387-96.
197. 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). Obstetrics and gynecology. 2008;111(4):847-56.
198. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, Shaber R, Poitras N, Lorey T, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. Obstetrics and gynecology. 2010;116(1):76-84.
199. Barron S, Austin RM, Li Z, Zhao C. Follow-up outcomes in a large cohort of patients with HPV-negative LSIL cervical screening test results. American journal of clinical pathology. 2015;143(4):485-91.
200. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Frederiksen K, Iftner A, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. International journal of cancer Journal international du cancer. 2015;137(12):2927-33.

201. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, Hillemanns P, Arbyn M. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2015.
202. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. Journal of lower genital tract disease. 2013;17(5 Suppl 1):S78-84.
203. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. International journal of cancer Journal international du cancer. 2006;118(8):2048-55.
204. 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;335(7629):1077.
205. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(1):3-9.
206. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. European review for medical and pharmacological sciences. 2014;18(6):851-60.
207. 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1997;76(6):583-9.
208. Karrberg C, Radberg T, Holmberg E, Norstrom A. Support for down-staging of pregnancy-associated cervical cancer. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2015;94(6):654-9.
209. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;203(2):113 e1-6.
210. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. Gynecologic oncology. 1997;64(1):153-5.
211. Danhof NA, Kamphuis EI, Limpens J, van Lonkhuijzen LR, Pajkrt E, Mol BW. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2015;188:24-33.
212. Singer AM M, J.M. Lower Genital Tract Precancer Colposcopy, Pathology and Treatment. 2nd Edition. Oxford: Black Science; 2000: Blackwell; 2000.
213. Campion MJ, Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 1993;20(1):153-63.
214. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 1995;62(1):31-6.
215. Woodrow N, Permezel M, Butterfield L, Rome R, Tan J, Quinn M. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 1998;38(2):161-5.
216. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy

and postpartum. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2002;104(1):67-9.
217. Karrberg C, Brannstrom M, Strander B, Ladfors L, Radberg T. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2013;92(6):692-9.
218. Karrberg C, Ryd W, Strander B, Brannstrom M, Radberg T. Histological diagnosis and evaluation of the Swede score colposcopic system in a large cohort of pregnant women with atypical cervical cytology or cervical malignancy signs. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2012;91(8):952-8.
219. Hannigan EV, Whitehouse HH, 3rd, Atkinson WD, Becker SN. Cone biopsy during pregnancy. Obstetrics and gynecology. 1982;60(4):450-5.
220. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. Obstetrics and gynecology. 1999;93(3):359-62.
221. Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2000;79(4):306-10.
222. Slama J, Freitag P, Dundr P, Duskova J, Fischerova D, Zikan M, et al. Outcomes of pregnant patients with Pap smears classified as atypical glandular cells. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology. 2012;23(6):383-8.
223. Tam KF, Cheung AN, Szeto E, Ngan HY. Atypical glandular cells diagnosed during pregnancy and the postpartum period: a retrospective analysis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2011;155(2):213-6.
224. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. AIDS. 2012;26(17):2211-22.
225. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003(31):41-6.
226. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. Int J STD AIDS. 2014;25(3):163-77.
227. Carlander C, Wagner P, Svedhem V, Elfgren K, Westling K, Sönnerborg A, et al. Impact of immunosuppression and region of birth on risk of cervical intraepithelial neoplasia among migrants living with HIV in Sweden. International journal of cancer Journal international du cancer. 2016;139(7):1471-9.
228. Brickman C, Palefsky JM. Cancer in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. Curr HIV/AIDS Rep. 2015;12(4):388-96.
229. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. The Lancet Oncology. 2009;10(12):1152-9.
230. Maranga IO, Hampson L, Oliver AW, He X, Gichangi P, Rana F, et al. HIV Infection Alters the Spectrum of HPV Subtypes Found in Cervical Smears and Carcinomas from Kenyan Women. Open Virol J. 2013;7:19-27.
231. McDonald AC, Tergas AI, Kuhn L, Denny L, Wright TC, Jr. Distribution of Human Papillomavirus Genotypes among HIV-Positive and HIV-Negative Women in Cape Town, South Africa. Front Oncol. 2014;4:48.

232. Heard I, Cubie HA, Mesher D, Sasieni P, Group M-S. Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2013;120(1):41-9.
233. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue X, Watts DH, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. The Journal of infectious diseases. 2010;201(5):681-90.
234. Firnhaber C, Westreich D, Schulze D, Williams S, Siminya M, Michelow P, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical dysplasia in HIV-positive women in South Africa. J Int AIDS Soc. 2012;15(2):17382.
235. Zeier MD, Botha MH, van der Merwe FH, Eshun-Wilson I, van Schalkwyk M, la Grange M, et al. Progression and persistence of low-grade cervical squamous intraepithelial lesions in women living with human immunodeficiency virus. Journal of lower genital tract disease. 2012;16(3):243-50.
236. Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. AIDS. 2002;16(13):1799-802.
237. Nguyen ML, Flowers L. Cervical cancer screening in immunocompromised women. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2013;40(2):339-57.
238. Massad LS, Xie X, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, Wright R, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;212(5):606 e1-8.
239. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. Jama. 2012;308(4):362-9.
240. Davies O, Rajamanoharan S, Balachandran T. Cervical screening in HIV-positive women in the East of England: recent CD4 as the predictive risk factor. Int J STD AIDS. 2015;26(13):945-50.
241. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Katzenstein TL, Johansen IS, Pedersen G, et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. HIV Med. 2016;17(1):7-17.
242. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Katzenstein TL, Johansen IS, Pedersen G, et al. Adherence to the cervical cancer screening program in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. BMC Infect Dis. 2014;14:256.
243. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. HIV Med. 2014;15 Suppl 2:1-92.
244. Stewart Massad L, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, Wright R, Kassaye S, et al. Accuracy of colposcopy in HIV seropositive and seronegative women with abnormal Pap tests. Gynecologic oncology. 2014;135(3):481-6.
245. Massad LS, Evans CT, Strickler HD, Burk RD, Watts DH, Cashin L, et al. Outcome after negative colposcopy among human immunodeficiency virus-infected women with borderline cytologic abnormalities. Obstetrics and gynecology. 2005;106(3):525-32.
246. Adam Y, van Gelderen CJ, de Bruyn G, McIntyre JA, Turton DA, Martinson NA. Predictors of persistent cytologic abnormalities after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Soweto, South Africa: a cohort study in a HIV high prevalence population. BMC Cancer. 2008;8:211.

247. 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(1):37-41.
248. Massad LS, Evans CT, Minkoff H, Watts DH, Strickler HD, Darragh T, et al. Natural history of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus. Obstetrics and gynecology. 2004;104(5 Pt 1):1077-85.
249. Gonzalez P, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, et al. Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2010;19(12):3044-54.
250. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(Rr-03):1-137.
251. Brannstrom J, Svedhem Johansson V, Marrone G, Wendahl S, Yilmaz A, Blaxhult A, et al. Deficiencies in the health care system contribute to a high rate of late HIV diagnosis in Sweden. HIV Med. 2015.
252. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. 2007;370(9581):59-67.
253. Paternoster DM, Cester M, Resente C, Pascoli I, Nanhorngue K, Marchini F, et al. Human papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia in transplanted patients. Transplant Proc. 2008;40(6):1877-80.
254. Marschalek J, Helmy S, Schmidt A, Polterauer S, Sobulska M, Gyoeri GP, et al. Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation--a retrospective, non-interventional study from two centers. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2015;94(8):891-7.
255. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. Am J Transplant. 2013;13(12):3202-9.
256. Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Nakagawa S, et al. Clinical outcomes of abnormal cervical cytology and human papillomavirus-related lesions in patients with organ transplantation: 11-year experience at a single institution. Int J Clin Oncol. 2015.
257. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113(5):1175-83.
258. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 2001;19(2):464-71.
259. Wadstrom H, Frisell T, Sparen P, Askling J, group As. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. Ann Rheum Dis. 2016.
260. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernandez-Diaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1360-7.
261. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. Autoimmun Rev. 2014;13(7):730-5.
262. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sorensen HT, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-

based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73 e1.
263. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(4):693-700 e1.
264. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(5):1089-97.
265. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013;31 Suppl 7:H1-31.
266. Forss A, Tishelman C, Widmark C, Lundgren E, Sachs L, Tornberg S. 'I got a letter...' a qualitative study of women's reasoning about attendance in a cervical cancer screening programme in urban Sweden. Psycho-oncology. 2001;10(1):76-87.
267. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, Franco EL, Coutlee F, Ferenczy A, et al. The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. Psycho-oncology. 2012;21(10):1071-81.
268. Korfage IJ, van Ballegooijen M, Huveneers H, Essink-Bot ML. Anxiety and borderline PAP smear results. European journal of cancer. 2010;46(1):134-41.
269. O'Connor M, Gallagher P, Waller J, Martin CM, O'Leary JJ, Sharp L. Adverse psychological outcomes following colposcopy and related procedures: a systematic review. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2016;123(1):24-38.
270. O'Connor M, Costello L, Murphy J, Prendiville W, Martin CM, O'Leary JJ, et al. 'I don't care whether it's HPV or ABC, I just want to know if I have cancer.' Factors influencing women's emotional responses to undergoing human papillomavirus testing in routine management in cervical screening: a qualitative study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2014;121(11):1421-9.
271. Sharp L, Cotton S, Carsin AE, Gray N, Thornton A, Cruickshank M, et al. Factors associated with psychological distress following colposcopy among women with low-grade abnormal cervical cytology: a prospective study within the Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears (TOMBOLA). Psycho-oncology. 2013;22(2):368-80.
272. 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 : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008;115(2):212-8.
273. Monsonego J, Cortes J, da Silva DP, Jorge AF, Klein P. Psychological impact, support and information needs for women with an abnormal Pap smear: comparative results of a questionnaire in three European countries. BMC women's health. 2011;11:18.
274. Korfage IJ, van Ballegooijen M, Wauben B, Looman CW, Habbema JD, Essink-Bot ML. Having a Pap smear, quality of life before and after cervical screening: a questionnaire study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(8):936-44.
275. Hendry M, Pasterfield D, Lewis R, Clements A, Damery S, Neal RD, et al. Are women ready for the new cervical screening protocol in England? A systematic review and qualitative synthesis of views about human papillomavirus testing. British journal of cancer. 2012;107(2):243-54.
276. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a

study within a randomized trial. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(4):743-8.
277. Burger EA, Nygard M, Gyrd-Hansen D, Moger TA, Kristiansen IS. Does the primary screening test influence women's anxiety and intention to screen for cervical cancer? A randomized survey of Norwegian women. BMC public health. 2014;14:360.
278. Rubin MM, Tripsas CK. Perceived uncertainty, coping strategies, and adaptation in women with human papillomavirus on pap smear. Journal of lower genital tract disease. 2010;14(2):81-9.
279. Johnson CY, Sharp L, Cotton SC, Harris CA, Gray NM, Little J, et al. Human papillomavirus infection and anxiety: analyses in women with low-grade cervical cytological abnormalities unaware of their infection status. PloS one. 2011;6(6):e21046.
280. Kwan TT, Cheung AN, Lo SS, Lee PW, Tam KF, Chan KK, et al. Psychological burden of testing positive for high-risk human papillomavirus on women with atypical cervical cytology: a prospective study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;90(5):445-51.
281. Lin H, Jeng CJ, Wang LR. Psychological responses of women infected with cervical human papillomavirus: a qualitative study in Taiwan. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2011;50(2):154-8.
282. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. Bmj. 2004;328(7451):1293.
283. McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, Chan SF, Macaskill P, Lewicka M, et al. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. Bmj. 2010;340:b4491.
284. 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 : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2004;111(12):1437-43.
285. Waller J, Marlow LA, Wardle J. The association between knowledge of HPV and feelings of stigma, shame and anxiety. Sexually transmitted infections. 2007;83(2):155-9.
286. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Anticipated shame and worry following an abnormal Pap test result: the impact of information about HPV. Prev Med. 2009;48(5):415-9.
287. Waller J, McCaffery K, Kitchener H, Nazroo J, Wardle J. Women's experiences of repeated HPV testing in the context of cervical cancer screening: a qualitative study. Psycho-oncology. 2007;16(3):196-204.
288. Dunn TS, Killoran K, Wolf D. Complications of outpatient LLETZ procedures. J Reprod Med. 2004;49(2):76-8.
289. Houlard S, Perrotin F, Fourquet F, Marret H, Lansac J, Body G. Risk factors for cervical stenosis after laser cone biopsy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2002;104(2):144-7.
290. Manley KM, Draycott T. Uncertainty remains about early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Evidence-based medicine. 2015;20(2):72.
291. Wuntakal R, Castanon A, Landy R, Sasieni P. How many preterm births in England are due to excision of the cervical transformation zone? Nested case control study. BMC pregnancy and childbirth. 2015;15:232.
292. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. Bmj. 2008;337:a1343.

293. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. Bmj. 2008;337:a1284.
294. Liu Y, Qiu HF, Tang Y, Chen J, Lv J. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. Gynecologic and obstetric investigation. 2014;77(4):240-4.
295. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. Bmj. 2012;345:e5174.
296. Guo HJ, Guo RX, Liu YL. Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes. European journal of gynaecological oncology. 2013;34(1):79-82.
297. Frega A, Sesti F, De Sanctis L, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2013;122(2):145-9.
298. Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. Obstetrics and gynecology. 2010;115(3):605-8.
299. Van Hentenryck M, Noel JC, Simon P. Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012;162(1):16-20.
300. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. Obstetrics and gynecology. 2009;114(3):504-10.
301. Poon LC, Savvas M, Zamblera D, Skyfta E, Nicolaides KH. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(6):692-8.
302. Pils S, Eppel W, Seemann R, Natter C, Ott J. Sequential cervical length screening in pregnancies after loop excision of the transformation zone conisation: a retrospective analysis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2014;121(4):457-62.
303. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. Bmj. 2014;349:g6223.
304. Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. Obstetrics and gynecology. 2013;122(6):1154-9.
305. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2011;118(9):1031-41.
306. Andia D, Mozo de Rosales F, Villasante A, Rivero B, Diez J, Perez C. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2011;112(3):225-8.
307. Reilly R, Paranjothy S, Beer H, Brooks CJ, Fielder HM, Lyons RA. Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record

linkage study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(2):236-44.
308. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2010;117(3):258-67.
309. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;132(10):2223-36.
310. Polman NJ, Snijders PJF, Kenter GG, Berkhof J, Meijer C. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. Prev Med. 2019;119:108-17.
311. Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, van Kemenade FJ, Niesters HGM, Melchers WJG, et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. BMC Med. 2019;17(1):228.
312. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. Bmj. 2018;363:k4823.
313. Elfström KM, Sundström K, Andersson S, Bzhalava Z, Carlsten Thor A, Gzoul Z, et al. Increasing participation in cervical screening by targeting long-term nonattenders: Randomized health services study. International journal of cancer Journal international du cancer. 2019;145(11):3033-9.
314. Wang J, Elfström KM, Andrae B, Nordqvist Kleppe S, Ploner A, Lei J, et al. Cervical cancer case-control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. International journal of cancer Journal international du cancer. 2020;146(5):1230-40.

KAPITEL 27

Vårdprogramgruppen

27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Vårdprogrammet har utarbetats av Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention på uppdrag av RCC i samverkan. Nationella arbetsgruppen har bjudit in ytterligare experter, företrädesvis från Nationella expertgruppen för cervixcancerprevention, för att formera en vårdprogramgrupp. Vårdprogramgruppen har dessutom adjungerat expertis för utformning av specifika kapitel i dokumentet.

27.1.1 Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention

Ordförande

Miriam Elfström (nov.2020-), RCC Stockholm/Gotland, Med dr, Centrum för cervixcancer prevention, Karolinska Universitetslaboratoriet

Mellansverige

Lovisa Bergengren (2018-) RCC Mellansverige, Överläkare, Universitetssjukhuset Örebro

Syd

Christer Borgfeldt (2011-), RCC Syd, Docent, Överläkare, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Väst

Anne Ekeryd-Andalen (2017-), RCC Väst Överläkare Kvinnokliniken Norra Älvsborgs Länssjukhus, Trollhättan.

Norr

Lena Silfverdal (2018 – ordf. 2019-2020), RCC Norr, Med dr, Överläkare, RCC Norr

Stockholm-Gotland

Charlotta Sävblom (2017- okt.2020 ordf 2020), RCC Stockholm Gotland, Med dr, Överläkare

Sydöst

Lisbeth Liest (2020-) RCC Sydöst, Överläkare gynekologisk onkolog US Linköping

Övriga

Joakim Dillner (2020-), Professor, Enhetschef, Karolinska Universitetssjukhuset

Charlotte Örndal (2020-), Patolog, registerhållare processregistret, RCC väst

Pär Sparén (2020-) Professor, Karolinska Institutet

Mia Westlund (sekr 2011-), Barnmorska, Utvecklingsledare RCC Väst

27.1.2 Övriga medlemmar i vårdprogramgruppen

Henrik Edvardsson, Överläkare, Klinisk patologi Centralsjukhuset Karlstad

Kristina Elfgren, Med dr, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Cecilia Kärrberg, Med dr, Överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Anna Nilsson, Fil mag, Kommunikatör RCC Väst

Bengt Andrae, Överläkare, Kvinnosjukvården Gävleborg

27.2 Tidigare medlemmar

Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Lisen Arnheim Dalhström, Docent, Forskare, Karolinska Institutet

Christina Björkenfeldt, Överläkare Skaraborgs sjukhus, Skövde

Gudrun Broberg, Med dr, Barnmorska Närhälsan Västra Götalandregionen

Anne-Marie Levin-Jacobsen, Överläkare, Klinisk Patologi, Unilabs Skövde

Tidigare medlemmar i NACx

Hanna Eriksson (2019-2020), RCC Sydöst, Cytodiagnostiker, Region Östergötland

Björn Strander (ordf. 2011- 2019), RCC Väst, Docent, Överläkare, RCC Väst

Caroline Lilliecreutz (– 2019), RCC Sydöst, Med dr, Mödrahälsovårdsöverläkare, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Pia Collberg (–2017), RCC Norr, Mödahälsovårdsöverläkare, Föräldra- och barnhälsan, Region Jämtland Härjedalen

Sven Törnberg (2015– 2017), RCC Stockholm–Gotland, Docent, Överläkare. RCC Stockholm Gotland

27.3 Tidigare medförfattare

Jan Adolfsson, Docent, SBU

Sonia Andersson, Professor, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Joseph Carlsson, Docent, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Katarina Kylebäck, Överläkare, Kunghöjds gynekologmottagning, Göteborg

Miriam Mints, Docent, Karolinska Universitetssjukhuset

Gareth Morgan, Cytodiagnostiker, Karolinska Universitetssjukhuset

Anna Palmstierna, Utvecklingsbarnmorska, RCC syd

Keng-Ling Wallin, Docent, External quality assessmentspecialist, Equalis

Juridisk granskning kap 7: Regionjurist Erika Tensmo, Regionkansliet Västra Götalandregionen

27.4 Jäv och andra bindningar

Christer Borgfeldt har fått forskningsanslag om självprovtagning från företag. Anslaget gick till Region Skåne. Företaget hade inte inflytande på studieupplägg, statistiska bearbetningar eller manusskrivande. Övriga medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Väst.

27.5 Vårdprogrammets förankring

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från företag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Norra sjukvårdsregionen
- Närhälsan och Primärvårdsrådet VGR
- Nätverket mot gynekologisk cancer
- PNR RCC syd
- PNR RCC väst
- RCC Mellansverige, sammanställning
- RCC Stockholm Gotland, Enheten för cancerprevention och screening
- RCC Väst
- Region Blekinge
- Region Halland
- Region Jönköpings län
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Östergötland
- SFMG onkogenetiska arbetsgrupp
- Sjukhusen i väster
- Svenska Barnmorskeförbundet
- Sydöstra sjukvårdsregionens arbetsgrupp cervixcancerprevention
- Västra götalandsregionen
- Kunskapsstöd psykiskt ohälsa, VGR
- Vårdprogramgrupp Cancerrehabilitering

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Specifikation för överföring av HPV-testresultat. Version 9 (150616)

1. Dokumenthistorik

Version 1 (081219): Första version
Version 2 (091209): Tillägg av <regdat>
Version 3 (100617): Ändrat i xml-strukturen, lagt till kapitel om dokumenthistorik
Version 4 (110617): Uppdaterat med koder för virologlab och cytologlab. Utökad resultatkoder med AH = Annan högrisk än 16/18.
Version 5 (120118): Lagt till variabel för remissid från cytlab. Specificerat HSA-Id för provtagarenhet.
Version 6 (120330): Lagt till att posttyp och enhetsinformation skall levereras
Version 7 (130201): Lagt till att hpvresultattxt skall skickas
Version 8 (130325): Lagt till, K = Formalin-fixerat, paraffin-inbäddat material
L = Genitalt sekret, för provtyp.
Version 9 (150616): Lagt till hpvtest VF och VG.

2. Bakgrund

HPV-testning införs som del i landstingdrivna screeningprogram mot cervixcancer och effekten och följsamhet till riktlinjer och vårdprogram behöver fortlöpande utvärderas. Det finns också stort behov av att inom ramen för definierade program följa det epidemiologiska läget för HPV-infektioner i landet, inte minst som uppföljning av HPV-vaccination på populationsnivå.

Det finns ett uttalat och starkt behov av gemensam standard för att generera och rapportera data kring HPV-testning, detta är närmast en förutsättning för mer generella analyser, men kan också underlätta det lokala/regionala arbetet. Denna specifikation syftar till att upprätta en sådan standard så att datatolkning över laboratoriergränser ska vara möjlig.

Standarden utgår från att en datafil skapas vid de laboratorier som utför HPV-diagnostik. Denna fil kan sedan överföras till andra databaser. Det kan röra sig om lokala databaser i vid cytologi/patologilaboratorier där en integration för kliniskt bruk av HPV-data med cytologi-patologidata kan komma att ske. Dataleveranser kommer också att ske till mer övergripande regionala och nationella register.

3. Inledning

3.1 Om specifikationen

Specifikationen är utarbetad för att stödja de laboratorier som elektroniskt rapporterar resultat av HPV-test.

Specifikationen är avsedd för personal som arbetar med laboratoriernas IT-system.

3.2 Krav på det enskilda laboratoriet

Varje enskilt laboratorium ansvarar för att det etableras rutiner som säkerställer att data leveras på ett korrekt sätt.

4. Överföringsrutiner

Leverans av data sker via ftp/web/cd.

1) Laboratorierna registrerar HPV-testerna i sitt eget IT-system
2) Data överförs till mottagarregistret med tidsintervall enligt överenskommelse mellan leverantör och mottagare.
3) Någon generell säkerhetsnivå (krypteringskrav etc) för leverans anges inte här utan detta får beslutas av leverantör och mottagare.
4) Registeransvarig hos mottagare ansvarar för att data läggs in korrekt i databasen.
5) Leveranser bör kvitteras

4.1 Vilka HPV-resultat skall överföras

Vanligen ska resultat från alla prover från cervix, vulva och vagina överföras. Detta gäller oavsett patientens ålder eller orsak till att testet är taget. I vissa sammanhang kan även leverans av provdata från andra lokaler bli aktuellt. Denna specifikation är utformad för att även täcka de behoven.

4.2 Ytterligare information om leverans

Leveranserna skall innehålla de poster som är nya eller uppdaterade sedan senaste leverans.

För en post som uppdateras skall all information levereras, inte bara den uppdaterade informationen. I mottagande system kommer då den ej uppdaterade posten först att raderas och sedan kommer den nya posten att läsas in.

Information om att poster har raderats ur labsystemen måste komma till mottagande system. Detta görs genom att det finns ett fält(posttyp), som sätts till R om posten skall raderas. Då behövs ingen ytterligare information än fälten provid och virologlab levereras.

Provtagningsenhet, är enheten/kliniken där provet togs.

Om provet är ”beställt” från cytologlab/cytologavdelning så skall detta anges med kod i fältet labkod, koderna är specificerade i slutet av detta dokument. Har provet inte kommit från cytologlab till virologlab, så måste uppgiften om provtagningsenhet levereras. I detta fall lämnas då fältet för cytologlab och cytologlabbets remissid blanka. I detta fall skall även information i fältet för enhetsinformation lämnas.

5. Filformat

5.1 Översikt

Eftersom det finns olika IT-system på laboratorierna behövs ett filformat som kan användas i de flesta system.

Vi har valt att göra det möjligt att använda antingen xml-format eller semikolonavgränsad text på filer som levereras.

XML formatet är att föredra då det är ett bra sätt att beskriva data på, det är operativsystemoberoende, välstrukturerat, välanvänt, finns ett flertal verktyg för att läsa och skriva xml-filer, kan läsas och skrivas med en vanlig texteditor (då en xml-fil i grunden är en vanlig textfil). En ytterligare fördel är att om en variabel saknar värde kan taggen för variabeln utelämnas utan att det blir problem med inläsningen.

Den semikolonavgränsade textfilen är ett alternativ för de som inte har möjlighet att använda xml-format.

5.2 Filnamn

Namnet på filen som sänds in skall bestå av en labspecifik del (identitet) för det insändande laboratoriet och ett löpnummer, enligt följande: <Labidentitet><Löpnummer>.xml (fil i xml-format) eller <Labidentitet><Löpnummer>.txt (semikolonseparerad fil).

5.3 Filstruktur

5.3.1 XML-format

XML-filen som levereras består av poster, som omges av taggar.

Filen har en start-tagg enligt följande: <?xml version="1.0" encoding="iso-8859-1"?>
Data i filen har root-taggen <hpvposter></ hpvposter>.
Varje post omges av taggen <post></post>, och varje variabel i sin tur har en tagg med bestämt namn. Se exempel på xml-fil nedan.

Posterna innehåller följande:

Begrepp/ Term	Variabel	Tecken/ Variabler/ Tillåtna värden	Övrigt	XML-tagg
Personid-nummer	pidnr	Alfanumeriskt, 12 tecken Personnummer: ÅÅÅÅMMDDNNNK Samordningsnummer: ÅÅÅÅMM(DD+60)NNNK Reservnummer: Befintlig struktur i labbsystem		<pidnr> </pidnr>
Personid, sort	pidsort	1 tecken	Anger vilken sorts personid-nummer som levererats Värden: P = Personnummer S = Samordningsnr R = Reservnummer	<pidsort> </pidsort>
Namn	namn	Fritext, 40 tecken	Efternamn, Förnamn eller Förnamn Efternamn	<namn> </namn>
Provtagningsdatum	provdat	8 tecken, ÅÅÅÅMMDD	Datum då provet togs från patienten	<provdat> </provdat>
Registreringsdatum	regdat	8 tecken ÅÅÅÅMMDD	Datum då provet registrerades vid laboratoriet där analysen gjordes	<regdat> </regdat>
Provtagningsenhet	provstnkod	Fritext 64 tecken	Vårdenhet där provet tagits. Om möjligt, HSA-id för enheten.	<provstnkod> </provstnkod>
Leveransdatum	levdat	8 tecken ÅÅÅÅMMDD	Datum då posten levererats	<levdat> </levdat>
Virologlab	Vlabkod	2 tecken	Förteckning finns i senare kapitel i detta dokument.	<vlabkod> </vlabkod>

Cytologlab	Labkod	3 tecken	Cytologlab som tar emot eller levererar posten. Enligt cancerregistret Ex SU = 507. Förteckning finns i senare kapitel i detta dokument.	<labkod> </labkod>
Provid	provid	Fritext 40 tecken	Provets identitet, labspecifikt. Id-begrepp på labbet	<provid></provid>
Posttyp	posttyp	R = Raderad post i labsystemet Blankt fält = Post som skall läsas in	För att t.ex. hantera poster som raderats ur labsystemet. Så att de kan raderas från mottagande system.	<posttyp></posttyp>
Remissid	remid	Fritext 40 tecken	Id från cytologlab. För att kunna koppla ihop HPV-provet med cytprov.	<remid></remid>
HPV test	hpv_test	VA = Amplicore (Roche) VB = HybridCapture II (Digene) VC = mRNA (NorChip) VD = General primer PCR (In-House) VE = Typspecifik PCR (In-House) VF = Abbot Real Time High RISK HPV VG = Roche Cobas 4800 VX = Annat	Laboratorier som använder andra HPV-test uppmanas höra av sig till WHO HPV Referenslab för att få en kod tilldelad.	<hpvtest > </hpvtest >

Typnings Metod	hpv_typn	A = ingen B = Linear array (Roche) C = Luminex (In-house) D = DNA-sekvensering X = Annan	Laboratorier som använder andra HPV-typningsmetoder uppmanas höra av sig till WHO HPV Referenslab för att få en kod tilldelad.	<hpvtypn> </hpvtypn>
Provmaterial	hpv_provmaterial	A = Konventionellt cytologprov/Cellprov från cervix eller vagina B = ThinPrep-vätska C = SurePath-vätska D = Biopsi E = Självtest kit F = Kondylom G = ÖNHPapillom H = Hudskrap I = Blåssekret K = Formalin-fixerat, paraffin-inbäddat material L = Genitalt sekret X = Övrigt		<hpvmed> </hpvmed>
Resultat	hpv_resultat	N = Negativ H = Positiv högrisk AH = Annan högrisk än 16 eller 18 L = Positiv lågrisk E = Ej godkänd testkvalité/Inkonklusivt X= HPV-typ annan än etablerad typ. 6 = HPV6 11 = HPV11 16 = HPV16 18 = HPV18 osv	Typnummer 1 – 113 är tillåtna för de etablerade HPV-typerna. För övriga HPV-typer kan antingen “X” eller ett GenBank Accession Number anges. Inga isolatnamn eller dylikt får anges. Varje resultat (typ) placeras mellan <resultat></resultat> och endast ett resultat får finnas inom varje.	<hpvresultat> <resultat> </resultat> </hpvresultat>

Resultattext	hpv_resultattxt	Text, läsbart, ej rtf eller liknande	Skickas om systemet tillhandahåller textfält för inmatning av hpvresultatet	<hpvresultattxt></hpvresultattxt>
Enhetsinformation	provstninfo	Fritext, 256 tecken	Namn och kontaktuppgifter till enheten som tagit provet.	<provstninfo></provstninfo>

Exempel på XML-fil


```
<?xml version="1.0" encoding="iso-8859-1"?>
	<hpvposter>
		<post>
			<pidnr>191212121111</pidnr>
			<pidsort>P</pidsort>
			<namn>Efternamn, Förnamn</namn>
			<provdat>20080101</provdat>
			<regdat>20080102</regdat>
			<provstnkod>SE2321000131-E000000007241</provstnkod>
			<levdat>20080105</levdat>
			<vlabkod>01</vlabkod>
			<provid>AAA1234BBB</provid>
			<remid>2010T12345</remid>
			<hpvtest>VA</hpvtest>
			<hpvtypn>B</hpvtypn>
			<hpvmed>A</hpvmed>
			<hpvresultat>
				<resultat>L</resultat>
				<resultat>6</resultat>
				<resultat>11</resultat>
			</hpvresultat>
			<hpvresultattxt>HPV typ L, 6, 11</hpvresultattxt>
			<provstninfo></provstninfo>
		</post>
		<post>
			<pidnr>191212122222</pidnr>
			<pidsort>P</pidsort>
			<namn>Förnamn Efternamn</namn>
			<provdat>20071218</provdat>
			<regdat>20071220</regdat>
	<provstnkod> SE2321000131-
E000000000933</provstnkod>
			<levdat>20080102</levdat>
			<vlabkod>01</vlabkod>
			<provid>AAA1234CCC</provid>
			<remid>2010T12332</remid>
			<hpvtest>VB</hpvtest>
			<hpvtypn>C</hpvtypn>
			<hpvmed>E</hpvmed>
			<hpvresultat>
				<resultat>N</resultat>
			</hpvresultat>
			<hpvresultattxt></hpvresultattxt>
			<provstninfo>BMM Kungsgatan, Kungsgatan 1, Göteborg</provstninfo>
		</post>
	</hpvposter>
```

5.3.3. Semikolonseparerad fil

Filen som levereras består av poster (HPV-prover). Varje post innehåller ett bestämt antal fält(variabler) som måste komma i den ordning som redovisas i tabellen nedan. Inget fält får uteslutas då det medför att inläsning kommer att bli felaktig. Varje post avslutas med CR/LF-par, och hela filen avslutas med filslutstecken (EOF).

Begrepp/ Term	Variabel	Tecken/ Variabler/ Tillåtna värden	Övrigt
Personid-nummer	Pidnr	Alfanumeriskt, 12 tecken Personnummer: ÅÅÅÅMMDDNNNK Samordningsnummer: ÅÅÅÅMM(DD+60)NNNK Reservnummer: Befintlig struktur i labbsystem	
Personid, sort	Pidsort	1 tecken	Anger vilken sorts personid-nummer som levererats Värden: P = Personnummer S = Samordningsnr R = Reservnummer
Namn	Namn	Fritext, 40 tecken	Efternamn, Förnamn eller Förnamn Efternamn
Provtagningsdatum	Provdat	8 tecken, ÅÅÅÅMMDD	
Registreringsdatum	regdat	8 tecken ÅÅÅÅMMDD	Datum då provet registrerades vid laboratoriet där analysen gjordes
Provtagningsenhet	provstnkod	Fritext 64 tecken	Vårdenhet där provet tagits. Om möjligt, HSA-id för enheten.
Leveransdatum	levdat	8 tecken ÅÅÅÅMMDD	Datum då posten levererats

Virologlab	Vlabkod	2 tecken	Förteckning finns i senare kapitel i detta dokument.
Cytologlab	Labkod	3 tecken	Cytologlab som tar emot eller levererar posten. Enligt cancerregistret Ex SU = 507. Förteckning finns i senare kapitel i detta dokument.
Provid	Provid	Fritext 40 tecken	Provets identitet, labspecifikt
Posttyp	posttyp	R = Raderad post i labsystemet Blankt fält = Post som skall läsas in	För att t.ex. hantera poster som raderats ur labsystemet. Så att de kan raderas från mottagande system.
Remissid	remid	Fritext 40 tecken	Id från cytologlab. För att kunna koppla ihop HPV-provet med cytprov.
HPV test	hpv_test	VA = Amplicore (Roche) VB = HybridCapture II (Digene) VC = mRNA (NorChip) VD = General primer PCR (In-House) VE = Typspecifik PCR (In-House) VF = Abbot Real Time High RISK HPV VG = Roche Cobas 4800 VX=Annat	Laboratorier som använder andra HPV-test uppmanas höra av sig till WHO HPV Referenslab för att få en kod tilldelad.

Typnings metod	hpv_typn	A = ingen B = Linear array (Roche) C = Luminex (In-house) D = DNA-sekvensering X = Annan	Laboratorier som använder andra HPV-typningsmetoder uppmanas höra av sig till WHO HPV Referenslab för att få en kod tilldelad.
Provmaterial	hpv_provmaterial	A = Konventionellt cytologprov/Cellprov från cervix eller vagina B = ThinPrep-vätska C = SurePath-vätska D = Biopsi E = Hemtest kit F = Kondylom G = ÖNHPapillom H = Hudskrap I = Blåssekret K = Formalin-fixerat, paraffin-inbäddat material L = Genitalt sekret X = Övrigt	

Resultat	hpv_resultat	N = Negativ H = Positiv högrisk AH = Annan högrisk än 16 eller 18 L = Positiv lågrisk E = Ej godkänd testkvalité/Inkonklusivt X= HPV-typ annan än etablerad typ. 6 = HPV6 11 = HPV11 16 = HPV16 18 = HPV18 osv	Alla värden 1 – 113 är tillåtna för de etablerade HPV-typerna. För övriga HPV-typer kan antingen “X” eller ett GenBank Accession Number anges. Inga isolatnamn eller dylikt får anges. Vid flera resultat åtskiljs dessa av kommatecken.
Enhetsinformation	provstninfo	Fritext, 256 tecken	Namn och kontaktuppgifter till enheten som tagit provet.
Resultattext	hpv_resultattxt	Text, läsbart, ej rtf eller liknande. Får ej innehålla semikolon.	Kan skickas om systemet tillhandahåller textfält för inmatning av hpvresultatet

5.3.4 2 exempel på poster i semikolonseparerad-fil

191212121111;P;Efternamn, Förnamn;20080101; 20080102;SE2321000131-E000000007241;20080105;01;;AAA1234BBB; 2010T12345;VA;B;A;L,6,11; HPV typ L, 6, 11

191212122222;P;Förnamn Efternamn;20071218; 20071219;SE2321000131-E000000000933

;20080102;01;;AAA1234CCC; 2010T12332;VB;C;E;N; BMM Kungsgatan, Kungsgatan 1, Göteborg

6. Kodtabeller

6.1 Virologlab

Kod	Laboratorium
BO	Borås klinisk mikrobiologi
ES	Eskilstuna/Capio Diagnostik
FA	Falun klinisk mikrobiologi
GA	Gävle klinisk mikrobiologi
GB	Göteborg Sahlgrenska klinisk mikrobiologi
HA	Halmstad klinisk mikrobiologi
HU	Huddinge KS, klinisk mikrobiologi
JO	Jönköping klinisk mikrobiologi
KA	Kalmar klinisk mikrobiologi
KK	Karlskrona klinisk mikrobiologi
KD	Karlstad klinisk mikrobiologi
LI	Linköping klinisk mikrobiologi
LU	Lund, SUS Klinisk mikrobiologi
MA	Malmö, SUS klinisk mikrobiologi, virologi
SK	Skövde klinisk mikrobiologi
SM	Smittskyddsinstitutet
SO	Solna KS, klinisk mikrobiologi
ST	Stockholm St.Göran mikrobiologiska laboratoriet
SB	Sunderby klinisk mikrobiologi

SU	Sundsvall klinisk mikrobiologi
AL	Täby Aleris Medilab
TR	Trollhättan klinisk mikrobiologi
UD	Uddevalla klinisk mikrobiologi
UM	Umeå klinisk bakteriologi, virologi
UP	Uppsala klinisk mikrobiologi
VA	Västerås klinisk mikrobiologi
VX	Växjö klinisk mikrobiologi
VI	Visby klinisk mikrobiologi
OR	Örebro klinisk mikrobiologi
OS	Östersund klinisk mikrobiologi

6.2 Koder för cytologiavdelningar enligt SOSFS2006:15

Kod	Laboratorium
017	Cytologiavdelning, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
031	Patologi- och cytologiavdelning, Danderyds sjukhus, Stockholm
051	Patologi- och cytologiavdelning, Capio Diagnostik AB, Stockholm
081	Patologi- och cytologiavdelning, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
851	Patologiavdelning, Medilab Kliniska Laboratorier AB, Täby
857	Cytologiavdelning, Medilab Kliniska Laboratorier AB, Täby
127	Cytologiavdelning, Akademiska sjukhuset, Uppsala
137	Cytologiavdelning, Mälarsjukhuset, Eskilstuna
547	Cytologiavdelning, Centralsjukhuset, Karlstad
557	Cytologiavdelning, Universitetssjukhuset, Örebro
567	Cytologiavdelning, Centrallasarettet, Västerås
577	Cytologiavdelning, Falu lasarett, Falun
617	Cytologiavdelning, Länssjukhuset, Gävle
217	Cytologiavdelning, Universitetssjukhuset, Linköping

227	Cytologiavdelning, Vrinnevisjukhuset, Norrköping
237	Cytologiavdelning, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
257	Cytologiavdelning, Länssjukhuset, Kalmar
247	Cytologiavdelning, Centrallasarettet, Växjö
277	Cytologiavdelning Blekingesjukhuset, Karlskrona
287	Cytologiavdelning, Centralsjukhuset, Kristianstad
307	Cytologiavdelning, Universitetssjukhuset, Malmö
417	Cytologiavdelning, Universitetssjukhuset, Lund
427	Cytologiavdelning, Länssjukhuset, Halmstad
437	Cytologiavdelning, Helsingborgs lasarett AB, Helsingborg
847	Cytologiavdelning, Medilab, Malmö
507	Cytologiavdelning, SU/Sahlgrenska, Göteborg
517	Cytologiavdelning, Norra Älvsborgs Länssjukhus,Vänersborg/ Trollhättan
527	Cytologiavdelning, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås
537	Cytologiavdelning, Kärnsjukhuset i Skövde, Skövde
627	Cytologiavdelning, Sundsvalls sjukhus, Sundsvall
637	Cytologiavdelning, Östersunds sjukhus, Östersund
647	Cytologiavdelning, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
657	Cytologiavdelning, Sunderby sjukhus, Luleå

BILAGA 2

Nationella standardremisser för gynekologisk cellprovskontroll samt klinisk remiss för cervixcytologi och HPV

Nedan listas uppgifter som bör ingå i samtliga laboratoriers remisser för gynekologisk cellprovskontroll (oavsett om primär analys görs med HPV eller cytologi) och klinisk cervixcytologi. Remissen för klinisk cytologi kan med fördel också användas för klinisk HPV-analys. Den inbördes ordningen mellan variablerna kan vid behov ändras. Variabellistan kan kompletteras med ytterligare uppgifter om sådana efterfrågas i respektive landsting. Variabler inom hakparentes [ ] är inte obligatoriska. Definitionerna av termer bör distribueras till provtagarna. Har man pappersremiss kan dessa uppgifter läggas in på baksidan. Remissen för GCK används också för kvinnor i kontrollfil efter behandling.

Remiss för gynekologisk cellprovskontroll (organiserad screening)

Kommentar: Klinisk remiss kan användas för cytologibaserad organiserad screening om landstinget så väljer. "Indikation: Screening" ska då kryssas för.

Patient: Personnummer och namn
Provtagningsdatum (YYMMDD)
Vårdenhet (HSA-ID)
Provtagare (HSA-ID)

Topografi (ett alternativ)

☐ Fullständigt prov (2 portioner)

☐ Vagina

Anamnes

☐ Senaste mens

☐ Menopaus

☐ [Hormonbehandling

☐ Klimakteriebeh.

☐ Antikonception]

☐ [Spiral]

☐ Gravid Graviditetsvecka …..

☐ Partus senaste 12 mån. Datum (YYMMDD)

Inskickandet av denna remiss bekräftar att kvinnan informerats om och samtycker till att provet och tillhörande personuppgifter sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet, samt samtycker till att berörda vårdgivare får ta del av samlade uppgifter kring gynekologisk cellprovskontroll (sammanhållen journalföring).

Ett kryss ska göras nedan om patienten inte samtycker.

☐ Kvinnan samtycker inte till att prov sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet. Nej-talong bifogas.

☐ Kvinnan samtycker inte till sammanhållen journalföring. Nej-talong bifogas.

Klinisk remiss cervixcytologi [och HPV] från vätskebaserat prov (f.d. ”Indicerad cytologi”)

Patient: Personnummer och namn
Provtagningsdatum (YYMMDD)
Vårdenhet (HSA-ID)
Provtagare (HSA-ID)

Provtyp (ett alternativ)

☐ Cytologisk analys

☐ [HPV-analys]

☐ Cytologisk analys och HPV-analys

☐ Cytologisk analys och triage för HPV vid ASCUS/LSILcyt

☐ [HPV-analys med cytologisk analys om positiv för HPV]

Topografi (ett eller flera alternativ)

☐ Fullständigt prov (2 portioner)

☐ Portio

☐ Endocervix

☐ Vagina

☐ Annat …..

Indikation för provtagning (ett alternativ)

☐ Screening
☐ Symtom
☐ Kontroll/utredning av avvikande prov
☐ Uppföljning av obedömbart prov
☐ [Peroperativ cervixdiagnostik] *Endast i landsting där metoden används*
☐ Uppföljning efter dysplasibehandling
  ☐ < 2 år efter beh.
  ☐ ≥ 2 år efter beh.
☐ Uppföljning av invasiv cancer

Anamnes

☐ Gravid
  Graviditetsvecka …
☐ Post partum
  Förlossningsdatum (YYMMDD)
☐ Senaste mens (MMDD)
☐ Blödningsrubbningar
  ☐ Kontaktblödning
  ☐ Mellanblödning
  ☐ Postmenopausal blödning
☐ Menopaus
☐ Hormonbehandling i/efter klimakteriet
☐ [Tidigare konisering/dysplasibehandling]
☐ Tidigare strålbehandlad
☐ Pågående cytostatikabehandling
☐ Tidigare total hysterektomi

Status

☐ Blödning
☐ Spiral
☐ Cervicit/avvikande flytning
☐ Atrofi

Kolposkopiutfall
  ☐ Ej utförd
  ☐ Obedömbar
  ☐ Normal
  ☐ Låggradigt atypisk
  ☐ Höggradigt atypisk
  TZ typ (1–3) …..
  Swedescore (0–10) ….

Övrigt

☐ Px taget vid undersökningen

Inskickandet av denna remiss bekräftar att patienten informerats om och samtycker till att provet och tillhörande personuppgifter sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet, samt samtycker till att berörda vårdgivare får ta del av samlade uppgifter kring gynekologisk cellprovskontroll (sammanhållen journalföring).

Ett kryss ska göras nedan om patienten inte samtycker.

☐ Patienten samtycker inte till att prov sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet. Nej-talong bifogas.

☐ Patienten samtycker inte till sammanhållen journalföring. Nej-talong bifogas.

Definitioner och ordförklaringar till nationell standardremiss för cervixcytologi

Under rubriken Indikation ska alltid ett och endast ett alternativ markeras med kryss. Under rubrikerna Topografi, Anamnes och Status ska ett eller flera alternativ markeras.	
Screening	Prov tas från symtomfri patient som ej ingår i särskilt uppföljningsprogram på gynmottagning. Bör endast tas som s.k. kompletterande screening
Symtom	Prov tas från patient pga. symtom eller makroskopiska fynd (som specificeras under rubrikerna Anamnes och Status på remissblanketten), främst som del i undersökning för att utesluta invasiv, symtomgivande cervixcancer.
Kontroll/utredning av atypi	Prov tas som led i utredning av tidigare påvisad atypi, som (ännu) ej har föranlett behandling.
Uppföljning av obedömbart prov	Nytt prov tas därför att föregående prov ej hade tillfredsställande bedömbarhet vid laboratoriet.
Peroperativ cervixdiagnostik	Cytologiskt prov tas för diagnostik av ev. kvarvarande förändringar i endocervix efter dysplasibehandling. Ersätter därmed cervixabrasio.
Senaste mens	Senaste menstruationens första dag.
Gravid vecka	Patienten är gravid. Antalet veckor kan valfritt vara ingångna veckor eller fullbordade veckor.
Partus	Ifylls om patienten har fött barn senaste året.
Menopaus	12 månaders frånvaro av menstruation hos kvinna i klimakterieåldern
Hormonbehandling	Innefattar p-piller, minipiller, p-spruta, p-stav och all klimakteriebehandling i form av medelpotent eller lågpotent östrogen, inklusive receptfritt östrogen såsom Ovesterin. Innefattar ej hälsokostpreparat och östrogenreceptor-modulerare såsom Nolvadex och Evista.
Blödningsrubbning	Vaginal blödning som avviker från mönster som är normalt för ålder och tillstånd (t.ex. graviditet).
Blödning	Pågående eller påtagligt lättprovocerad blödning från livmoderhalsen vid undersökningen.
Avvikande flytning	Flytning som med lukt, konsistens, färg och/eller mängd avviker från det som är normalt för ålder och tillstånd (graviditet, ovulation etc.).
Atrofi	Klinisk bedömning att slemhinnan är påtagligt atrofisk.
Typ av TZ	Transformationszon typ 1, 2 eller 3. Se nationellt vårdprogram.
Låggradigt/höggradigt atypisk	Kolposkopi motsvarar LSIL resp. HSIL.
Swedescore	Scoringsystem för kolposkopi. 0–10 p. Se nationellt vårdprogram.

BILAGA 3

KVAST-kompendium i cervixcytologi

Huvudsakliga förändringar

- 2.1 och 2.2 Granskning eller screening och diagnostik och Bedömbarhet - mindre justeringar av riktlinjerna.
- 5.2 Årlig/periodiskt återkommande kvalitetskontroll - större justeringar avseende hur prover bör eftergranskas och därefter redovisas.
- 5.3.3 Kvalitetsmål/acceptansnivåer - mindre justeringar.

1. Hantering av prov

1.1 Klinisk bakgrundsinformation och anamnestisk remissinformation

Nationell screeningremiss respektive nationell klinisk remiss bör användas och remissuppgifterna bör registreras i laboratoriedatasystemet. Elektronisk remiss med möjligheter till kompletterande fri text bör användas. Inskickad remiss innebär att provgivaren medger att provet kan sparas enligt biobankslagen om inget annat anges på remissen. Inskickad remiss utan kryss i nej-rutan för sammanhållen journalföring innebär dokumentation av samtycke till åtkomst.

1.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Provtagningen bör ske enligt rekommendationerna i vårdprogrammet. Provtagningen och provhanteringen bör vara anpassad till vätskebaserad cytologi för att möjliggöra både morfologisk och icke-morfologisk diagnostik från samma prov. Utstryksbaserad provtagning och diagnostik bör inte användas.

1.3 Anvisningar för cytologiavdelningens hantering av provet

Preparering och diagnostik av det cytologiska provet bör ske på ackrediterat laboratorium där cervixcytologi omfattas av ackrediteringen.

Varje svar bör innehålla följande uppgifter:

- om provet uppfattas som bedömbart
- om endocervikala celler påvisas
- om provet bedöms som normalt eller om cellförändringar påvisas.
- utfall av HPV-analys om sådan utförts

Svaret bör också innehålla uppgifter om varför ett prov eventuellt inte gått att bedöma.

Om atypi konstateras, kan ett prov ej besvaras som obedömbart oavsett provets kvalitet.

Ett prov som saknar endocervikala celler bör inte betraktas som obedömbart. Handläggningen kan variera beroende på om provet representerar ett screeningprov eller kontrollfilsprov.

Prov från gravida kvinnor bör hanteras skyndsamt som medicinskt prioriterade prover.

De cytologiska proverna bör besvaras med och enligt den angivna terminologin och kodningen i tabell 1.

De angivna diagnoserna bör användas som standardiserade diagnosfraser. En skriftlig kommentar bör också kunna ges för att vid behov nyansera svaret och bör regelmässigt ges vid följande diagnoser:

- Körtelcellsatypi
- Misstanke om adenocarcinoma in situ eller om adenocarcinom
- Atypi i cell av oklar/annan celltyp
- Maligna celler av oklar celltyp/annan celltyp

2. Registrering och färgning

Provet registreras och sorteras enligt de rutiner som finns på respektive avdelning.

Provet färgas enligt Papanicolaou enligt de rutiner som finns på respektive avdelning.

2.1 Granskning eller screening och diagnostik

Gör översiktsbedömning av materialet med objektiv x4 eller x10 beträffande allmän bedömbarhet.

Granska eller screena glaset med objektiv x10 överlappande från glasets eller cellområdets ena kant till den motsatta. Överlappa med ca 20 %.

Atypiska celler markeras.

Cytodiagnostiker besvarar självständigt preparatet då cellmaterialet bedöms som normalt/benignt eller ej bedömbart.

Prov som svaras ut som normala/benigna cellprov bör i vissa fall granskas av två diagnostiker. Detta gäller:

1. Alla prov positiva för åtminstone HPV 16 och/eller HPV18.
2. postmenopausal blödning/olaga blödning
3. atypisk kolposkopi (Swedscore >4)/makroskopiskt atypisk portio samt
4. immunsuppression eller immundefekt

För grupp 2-4 med negativt HPV-prov räcker det med en diagnostiker.

Alla kontrollfall, d.v.s. atypier och maligniteter, lämnas med diagnosförslag till läkare eller till cytodiagnostiker med särskilda diagnostiska befogenheter enligt de rutiner som finns på respektive avdelning.

En nyutexaminerad cytodiagnostiker utför mikroskopisk undersökning enligt ovan men allt material eftergranskas av en erfaren cytodiagnostiker. Efter ca 6 månader eller när den ansvariga finner det lämpligt kan cytodiagnostikern börja diagnostisera och besvara gynekologiska prov med normalfynd.

Cytodiagnostikern ska regelbundet ha kontakt med laboratoriets övriga diagnostik av cervixcytologi på ett sådant sätt att hon eller han kontinuerligt kan kalibrera sin diagnostiska nivå t.ex. genom deltagande i den slutliga diagnostiken av avvikande prover (”dem”) eller genom att granskningen sker i samma eller angränsande rum som för laboratoriets övriga diagnostiker.

KVAST-gruppen rekommenderar att den slutliga diagnosen, i fall med icke normal cytologi, sätts vid granskning i dubbelmikroskop eller flerhövdat mikroskop, dvs. avvikelser som leder till uppföljning bör på detta sätt granskas av två personer.

2.2 Bedömbarhet

Om atypi konstateras, kan ett prov inte besvaras som ” Ej bedömbart” oavsett provets kvalitet.

För att ett prov ska anses som bedömbart måste mer än 25 % av skivepitelcellerna vara väl visualiserade. Detta gäller för både vätskebaserad cytologi och konventionell cytologi.

För att ett prov ska anses representativt för transformationszonen bör det innehålla minst 10 körtelepitelceller eller metaplastiska skivepitelceller. Cellerna kan ligga enskilt eller i grupp.

Lysering eller ”tvätt” av prover är i vissa fall nödvändigt för att få optimal provkvalitet och skall göras vid osäker bedömbarhet eller obedömbarhet..

2.2.1 Cellhalt vätskebaserad cytologi

För vätskebaserade prover från kvinnor med bevarad cervix gäller i normalfallet att ett prov preparerat enligt ThinPrep-metoden eller SurePath-metoden bör innehålla minst 5000 bevarade och väl synliga skivepitelceller. Metaplastiska skivepitelceller ingår i detta cellantal men inte körtelepitelceller.

Vid vissa tillstånd, t.ex. efter cytostatika- eller strålbehandling, efter hysterektomi eller vid uttalad atrofi kan ett cellantal som understiger 5 000 accepteras. *(Nayar R,Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.)*

De finns flera sätt att uppskatta cellantalet i ett vätskebaserat prov. Vanligast är att räkna antalet celler i ett visst antal synfält, t.ex. tio synfält utmed en diameter eller fem synfält utmed mot varandra vinkelräta diametrar.

Tabeller för hur många celler som är nödvändiga i olika förstoringar och med olika okular finns t.ex. i Bethesdasystemets senaste utgåva *(Nayar R,Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.)* Ytterligare ett standardiserat och noggrant sätt att beräkna cellhalten i både ThinPrep- och SurePath-prover ges av Kitchener et al. *(Kitchener H, Gittins M, Desai M, Smith JHF, Cook G, Roberts C,et al. A study of cellular counting to determine minimum thresholds for adequacy for liquid-based cervical cytology using a survey and counting protocol.Health Technol Assess 2015;19(22)).*

På varje avdelning bör regelbunden avstämning och kalibrering göras avseende hur cellhalten i proverna bedöms.

2.2.2 Cellhalt konventionell cytologi

För kvinnor med bevarad cervix gäller i normalfallet att provet bör innehålla uppskattningsvis 8 000–12 000 bevarade och väl synliga skivepitelceller. Vid vissa tillstånd, t.ex. efter cytostatika eller strålbehandling, efter hysterektomi eller vid uttalad atrofi kan ett cellantal som understiger 8 000 accepteras.

3. Rekommenderade klassifikationssystem

I samband med övergången till vårdprogrammet 2017 ändrades nomenklaturen för cytologiska förändringar i cervix. Den rekommenderade terminologin motsvarar i stort en översättning till svenska och anpassning till svenska förhållanden av det amerikanska Bethesdasystemet. (Nayar R,Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.)

Alla prover bör förses med topografisk kod (T-kod) för att underlätta registrering i databaser. För prover från portio/cervix rekommenderas T83000 och för prover tagna i vagina T81000.

Nationell nomenklatur - Cervixcytologi

Cytologisk nomenklatur och diagnostext	SNOMED-kodning av cytologiska diagnoser
Provets kvalitet	
Provets kvalitet är tillfredsställande	
Ej bedömbart prov	M09010
Endocervikala celler påvisas	
Endocervikala celler saknas	M09019
Cellprov utan påvisade förändringar	
Normalt/benignt cellprov	M00110
Förändringar i skivepitelet	
Atypiska skivepitelceller – osäker innebörd/ASCUS	M69710
Misstänkt höggradig skivepitellesion/ASC-H	M69719
Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSILcyt	M80770
Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSILcyt	M80772
Misstanke om skivepitelcancer	M80701
Förändringar i körtelepitelet	
Körtelcellsatypi	M69720
Misstanke om adenocarcinoma in situ eller om adenocarcinom	M81401
Förändringar i celler av oklar/annan celltyp	
Atypi i cell av oklar/annan celltyp	M69700
Maligna celler av oklar celltyp/annan celltyp	M80009

3.1 Diagnosdefinitioner och diagnostiska kriterier

3.1.1 Atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ASCUS

Skivepitelceller med atypi som överstiger vad som uppfattas som reaktivt betingad cellförändring och som ger misstankar om intraepitelial skivepitellesion/SIL, men som är kvalitativt eller kvantitativt lindrigare och saknar tecken för säker tolkning.

3.1.2 Misstänkt höggradig skivepitellesion/ASC-H

Skivepitelceller med atypi som talar för höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL, men som saknar kriterier för att säkert skilja detta från andra tillstånd som t.ex. atrofi eller reaktiva cylindercellsförändringar.

3.1.3 Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL-cyt

Skivepitelceller, huvudsakligen av yt- och intermediärcellstyp, med förstorade, vanligtvis hyperkromatiska cellkärnor med viss form- och storleksvariation. I ett vätskebaserat prov tillåter den bättre fixeringen att även dysplastiska kärnor påvisas utan påtaglig hyperkromasi. Det viktigaste kriteriet för dessa celler är då kärndiametern, som ska vara 3–4 gånger större än den normala intermediärcellens. De lätt dysplastiska cellerna har normalstor cytoplasma och deras kärnor relativt jämn kontur.

Gruppen innefattar skivepitelceller med HPV-förändringar med kärnatypi.

Gentemot atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ASCUS är det främst kärnbilden med hyperkromasi, större kärnor och något förgrovad kromatinteckning som skiljer.

3.1.4 Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL-cyt

Diagnosgruppen omfattar de sammanslagna diagnoserna CIN 2/måttlig dysplasi och CIN 3/stark dysplasi/skivepitelcancer in situ.

Cellförändringarna är mer uttalade och cellbilden mer omogen än vid låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL. Detta innebär att provet kan domineras av celler av intermediärcellstyp och mer utmognade parabasalceller eller av starkt atypiska epitelceller. De sistnämnda kan vara av småcellig, odifferentierad typ eller visa mer eller mindre tydlig skivepiteldifferentiering. I det vätskebaserade provet är dissociation av de atypiska cellerna och förekomst av närmast cytoplasmafria cellkärnor viktiga kriterier. Frånvaro av distinkta nukleoler, nekros och bevarad Döderleinflora talar i allmänhet emot invasiv skivepitelcancer.

3.1.5 Misstanke om skivepitelcancer

Provet skiljer sig från höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL främst genom att det oftast innehåller fler atypiska starkt dissocierade celler, storleksökade nukleoler och att atypin är påtagligt höggradig. Provet är vanligen tillblandat med blod och nekrosmaterial, vilket kan försvåra bedömningen.

I det vätskebaserade materialet har detta visat sig vara en svår diagnos.

3.1.6 Körtelcellsatypi

Körtelceller med endocervikal eller endometriell differentiering, som företer kärnatypi överstigande vad som kan förklaras som reaktiva förändringar men där man saknar otvetydigt underlag för malignitetsdiagnos. Atypiska celler kan förekomma i sjok, strängar eller rosetter. Kärnorna ligger tätt och kan överlappa. Kärn-cytoplasmaförhållandet är ökat och cytoplasman minskad i mängd. Cellgränserna är ofta indistinkta. Kärnor i palissad, som sticker ut från förband, s.k. "feathering", är ett karakteristiskt fenomen. Kärndiameterökning ses ofta liksom hyperkromasi och oregelbunden kärnform.

3.1.7 Missta nke om adenocarcinoma in situ eller om adenocarcinom

Körtelceller som är starkt atypiska motsvarande adenocarcinoma in situ (AIS) eller invasiv cancer. Svaret bör också innefatta skriftlig kommentar om in-situ förändring eller invasiv tumör uppfattas som troligast och om ursprunget uppfattas vara cervix, corpus eller annat organ. Utan tilläggsundersökningar är ursprunget inte alltid möjligt att säkert bedöma.

3.1.8 Atypi i cell av oklar eller annan celltyp

Hit förs atypiska celler som är epiteliala men inte kan hänföras till skivepitel eller körtelepitel. Till gruppen hör okarakteristiska, hyperkromatiska, cytoplasmafattiga celler i cellrika förband. De kan ses vid höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL av småcellig, odifferentierad typ och vållar stora differentialdiagnostiska problem mot reservcellshyperplasi och atypiskt cervikalt körtelepitel.

Diagnosen bör endast innefatta celler med betydande atypi. Svaret bör också innefatta skriftlig kommentar.

3.1.9 Maligna celler av oklar celltyp eller annan celltyp

Hit förs atypiska celler som härrör från andra maligna tumörer, t.ex. sarkom, lymfom eller melanom.

Svaret bör också innefatta skriftlig kommentar.

4. Biomarkörer

Det är fullt möjligt att på vätskebaserade cytologiska prover använda immunhistokemiska undersökningar i diagnostiken. Dubbelfärgning med Ki67 och $p16^{INK4a}$ har visat sig vara värdefull för att triagera prov med svårvärderade förändringar och/eller för att identifiera fåtaliga celler med höggradiga förändringar.

(Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. *British Journal of Cancer*. 2014;110(6):1579-1586. doi:10.1038/bjc.2014.34. PMID: 245186019;

Andrea D. Olivas et al. Role of Ancillary Techniques in Gynecologic Cytopathology Specimens *Acta Cytologica* DOI: 10.1159/000496569;

Clarke et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-PositiveWomen *JAMA Oncol.* 2019;5(2):181-186. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4270)

I nuläget rekommenderas att sådan eller liknande undersökning endast används i utvalda fall som tilläggsmetod för att lösa differentialdiagnostiska problem. Det rekommenderas inte att använda dem systematiskt som screeningmetod.

5. Kvalitetsuppföljning

Alla laboratorier bör rapportera data till det nationella kvalitetsregistret NKCx (se Cervixcancerprevention – Nationellt vårdprogram, kapitel 23 Kvalitetsuppföljning). Ytterligare uppföljning bör göras kontinuerligt i samband med daglig diagnostik och i form av periodiskt återkommande uppföljningar och sammanställningar, allt enligt rekommendationerna i KVAST-kompendiet i cervixcytologi.

5.1 Eftergranskning i samband med primärdiagnostik

Om ett cytologiskt prov visar betydande skillnad jämfört med det närmast föregående provet inom en 4-årsperiod, bör det tidigare cytologiprovet eftergranskas av den primärgranskande cytodiagnostikern om patienten ej behandlats kirurgiskt i mellanperioden.

Syftet med detta är att stimulera jämförelser i den dagliga diagnostiken. Respektive avdelning avgör vilka prover det är rimligt att granska. Denna typ eftergranskning ersätter inte de systematiska omgranskningarna som beskrivs nedan.

Omgranskningen bör dokumenteras.

5.2 Årligt/periodiskt återkommande kvalitetskontroll

Nedanstående punkter ska kunna redovisas och sammanställas periodvis (minst årsvis).

5.2.1 Data som tillhandahålls av NKCx

A. **Diagnostiken**. Årlig redovisning av utfallet av diagnostiken enligt diagnoskategorierna i KVAST-kompendiet.
B. **Endocervikala celler**. Årlig redovisning av andelen prov med endocervikala celler i procent.
C. **Icke benign cervixcytologi**. Årlig uppföljning av icke benign cervixcytologi med efterföljande histopatologi. Denna punkt ska endast redovisas när den tillhandahålls som korstabell från NKCx och behöver inte tas fram ur laboratoriets eget laboratoriedatasystem.
D. **Svarstider**. Sammanställning av svarstider.

5.2.2 Data som tas fram på respektive laboratorium

A. **Svarsprofiler**. Individuella svarsprofiler skall sammanställas för alla som deltager i diagnostiken. Profilerna anpassas efter diagnostiska befogenheter.

1) För alla cytodiagnostiker redovisas:

- andelen normala/benigna cellprover,
- andel ej bedömbara prover och
- andel prover som saknar endocervikala celler.

Sammanställning görs minst två gånger/år.

2) För cytodiagnostiker med särskilda diagnostiska befogenheter och för läkare redovisas i tillämpliga fall diagnosfördelning förslagsvis grupperad på följande sätt:

- normalt/benignt cellprov
- ASCUS och LSIL
- HSIL, misstanke om skivepitelcancer och misstanke om AIS/adenocarcinom
- ASC-H, körtelcellsatypi och förändringar i celler av oklar/annan celltyp.

Sammanställning görs minst en gång/år.

Att ta fram och följa diagnosprofiler över tiden är ett mycket viktigt och bra sätt att t.ex. identifiera enskilda diagnostikers systematiska avvikelser eller förbättringar.

B. **Eftergranskning och redovisning av frekvensen falskt negativa cytologprover**.

1) Vilka fall skall eftergranskas?

- Samtliga kvinnor med histopatologiskt påvisad höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL (CIN 2 och CIN 3), adenocarcinom in situ, invasiv skivepitelcancer eller adenocarcinom under ett diagnosår (a i tabellen nedan) identifieras.
- Alla cytologiska prov från cervix besvarade inom 48 månader före de histologiska diagnoserna enligt ovan identifieras (b i tabellen nedan). Alla cytologiska prov besvarade som Normalt/benignt cellprov tas fram för eftergranskning (d i tabellen nedan).

2) Hur skall eftergranskningarna redovisas? Avdelningsnivå.

- Resultatet redovisas i tabellform – ”Eftergranskningsmall falskt negativ cervixcytologi”. Mallen används som det förväntade dokumentet för redovisning t.ex. till SWEDAC.
  - Totalantalet cytologiska prover under 48 månader före de histologiska diagnoserna redovisas (b i tabellen nedan). Detta antal kan vara arbetsamt att få fram om eftergranskningarna/sökningarna görs en gång/år i stället för fortlöpande.
  - Antal fall med positiv cytologi redovisas (c i tabellen nedan).
  - Antalet fall med normalt/benignt cellprov redovisas (d i tabellen nedan).
  - Antalet ändrade diagnoser redovisas (e i tabellen nedan).
  - På avdelningsnivå redovisas alla avvikelser dvs. även de fall som vid eftergranskning fått diagnosen atypiska skivepitelceller – osäker innebörd/ASCUS.
- Sammanställning av eftergranskningsresultaten görs en gång per år. Inget hindrar att eftergranskningarna utförs fortlöpande och eftergranskande avdelning avgör själv hur ofta framplockning av glas sker.
- Eftergranskningsresultaten skall alltid diskuteras på avdelnings-/laboratorienivå men också alltid återföras till den enskilde diagnostikern (se nedan).
- Hela/delar av mallen redovisas på begäran för att visa att eftergranskningarna är gjorda, inte för att jämföra resultat mellan avdelningarna. Kolumnerna d, e och f är de som i första hand kommer att efterfrågas.

Eftergranskningsmall falskt negativ cervixcytologi							
Laboratorium: cytologi							
(a) Diagnosår histologi (a)	(b) Antal cytologiprov inom 4 år före histologiska diagnos (b).	(c) Antal fall av dessa (b) med positiv cytologi (c).	(d) Antal fall av dessa (b) med normal cytologi (d) Detta är antalet fall som skall efter-granskas; b-c=d).	(e) Antal ändrade diagnoser efter efter-granskning av d (e).	(f) Andel ändrade diagnoser bland fall som efter-granskats (e/d).	(g) Andel ändrade diagnoser i förhållande till antalet cytologiprov inom 4 år (e/b)	(h) Andel ändrade diagnoser i förhållande till antalet preparat med förändringar [e/(c+e)].

Exempel:

- 400 cytologiska diagnoser upp till 48 månader före histologiskt påvisade lesioner och tumörer.
- 320 fall med positiv cytologi (någon form av atypi).
- 80 fall tas fram för eftergranskning.
- I 20 av 80 fall hittas atypier/omvärderas det normala fyndet.

Eftergranskningsmall falskt negativ cervixcytologi							
Laboratorium: cytologi							
(a) Diagnosår histologi (a)	(b) Antal cytologiprov inom 4 år före histologiska diagnos (b).	(c) Antal fall av dessa (b) med positiv cytologi (c).	(d) Antal fall av dessa (b) med normal cytologi (d) Detta är antalet fall som skall efter-granskas; b-c=d).	(e) Antal ändrade diagnoser efter efter-granskning av d (e).	(f) Andel ändrade diagnoser bland fall som efter-granskats (e/d).	(g) Andel ändrade diagnoser i förhållande till antalet cytologiprov inom 4 år (e/b)	(h) Andel ändrade diagnoser i förhållande till antalet preparat med förändringar [e/(c+e)].
20XX	400	320	400-320=80	20	20/80 =0,25	20/400 =0.05	20/(320+20) =0,059

3) **Hur skall eftergranskningarna redovisas? Individuella resultat.**
   - När diagnos ändrats noteras vem som varit huvudansvarig för den falskt negativa diagnosen.
   - Årlig sammanställning hur många ändrade diagnoser som var och en varit kopplad till görs. På individnivå tas inte fall med diagnosen *atypiska skivepitelceller – osäker innebörd/ASCUS* med i sammanställningen.
     - Resultatet skall delges individen
     - Om antalet ändrade diagnoser är fem/år eller fler skall antalet relateras till totala antalet preparat som vederbörande varit huvudansvarig för under 48 månader.
     - Om antalet ändrade diagnoser då överstiger 1 per 1000 bedömda prover för läkare eller cytodiagnostiker med särskilt diagnostiskt ansvar/”demmande” cyto-diagnostiker eller 0,5 per 1000 bedömda prover för screenande cytodiagnostiker bör åtgärder (diskussion, vidareutbildning eller motsvarande) övervägas.

Exempel på tillämpning:

Genomgång av falskt negativa prover visar att XX fått diagnosen normal cytologi ändrad i 7 fall. 2 fall representerade ASCUS och 5 fall representerade andra diagnoser. XX har under de gångna 48 månaderna bedömt 15000 fall. 5 ändrade fall/15000 granskade glas motsvarar 0.33 ändrade fall/1000 dvs ett ”rimligt” resultat.

4) **Hur utförs eftergranskningarna?**
   - ”Egna” fall bör inte eftergranskas om detta är praktiskt möjligt. Alternativt görs slutbedömning utan kännedom om ansvarig för primär diagnos.
   - Granskningarna bör göras av eller tillsammans med diagnostiker med stor erfarenhet av screening- eller diagnostiskt arbete.
   - I de fall där diagnosändring övervägs bör fallet granskas av två personer på samma sätt som vid primärdiagnostik med atypier – läkare eller cytodiagnostiker med särskild diagnostiska befogenheter.
   - Diagnosändringar bör endast göras av en eller två personer per avdelning.

5) **Hur skall ändrade diagnoser hanteras?**
   - I huvudsak redovisas ändrade diagnoser enligt ovan och i de flesta fall bör inte nytt svar utgå. Endast i de fall där ett annat svar hade påverkat dagens möjligheter till behandling rekommenderas att nytt svar/meddelande om diagnosändring utgår. I praktiken innebär detta de fall där förändringar identifieras i normal cytologi före invasiv cancer.
   - Hur ändrade diagnoser skall meddelas och till vem eller vilka kommer att variera då organisation och ansvarsfördelning skiljer sig mycket år mellan olika sjukhus. Dessa frågor hanteras i nuläget sannolikt bäst lokalt.
   - Om begäran om eftergranskning av prover skett från annan avdelning t.ex. via eftergranskningsremiss redovisas fynden enl. respektive avdelnings sätt att hantera denna typ av förfrågningar.

6) **Hur identifieras fallen?**
   - Egen sökning i labdatasystem/LIS.
   - Via Cytburken enl. överenskommelse för anslutna laboratorier.
   - Via årlig begäran till NKCx.

C. Invasiv cancer.

1) **Vilka fall skall eftergranskas?**
   - Samtliga kvinnor med invasiv cancer av någon typ under ett diagnosår identifieras.
   - Alla cytologiska prov från cervix besvarade inom 10 år före cancerdiagnosen identifieras.

     Alla cytologiska prov besvarade som Normalt/benignt cellprov tas fram för eftergranskning. Övriga fall kan men behöver inte granskas på nytt.

2) **Hur skall eftergranskningarna redovisas? Avdelningsnivå.**
   - Resultatet redovisas i tabellform – exempelvis på liknande sätt som falskt negativa enl. ovan redovisats.t.
   - Sammanställning av eftergranskningsresultaten görs en gång per år. Inget hindrar att eftergranskningarna utförs fortlöpande och eftergranskande avdelning avgör själv hur ofta framplockning av glas sker.
   - Eftergranskningsresultaten skall alltid diskuteras på avdelnings-/laboratorienivå.

3) **Hur skall eftergranskningarna redovisas? Individuella resultat.**
   - När diagnos ändrats noteras vem som varit huvudansvarig för den falskt negativa diagnosen.
   - Eftergranskningsresultaten skall alltid återföras till den enskilde diagnostikern.

4) **Hur utförs eftergranskningarna?**
   - Eftergranskningarna utför enligt samma principer som i punkt 4 ovan (falskt negativa prover).

5) **Hur skall ändrade diagnoser hanteras?**
   - Hantering sker enligt samma principer om i punkt 5 ovan (falskt negativa prover).
   - Resultatet av eftergranskningarna kan komma att efterfrågas som del av regional eller nationell audit för cervixcancer.

6) **Hur identifieras fallen?**
   - För de flesta avdelningar kommer antalet cancerfall att vara begränsat och dessa och de föregående cytologierna identifieras med begränsade sökningar i det lokala laboratorie informationssystemet/LIS.

5.3 Kvalitetsindikatorer och nyckeltal

5.3.1 Rapportering

Alla laboratorier bör rapportera data till det nationella kvalitetsregistret för cervixcancer-prevention NKCx (se Cervixcancerprevention – Nationellt vårdprogram kapitel 23 Kvalitetsuppföljning). Beskrivning av NKCx verksamhet och redovisning av kvalitetsindikator finns på http://nkcx.se/

5.3.2 Nyckeltal

Svarstiden för cervixcytologi bör följa rekommendationerna från Svensk förening för klinisk patologi och Svensk förening för klinisk cytologi. Rekommendationerna finns publicerade på Svensk förening för patologis webbplats
http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/Föreningen/Rekommenderad%20svarstider%202016.pdf

5.3.3 Kvalitetsmål/acceptansnivåer

Kvalitetsmål/acceptansnivåer cytologiscreening kvinnor < 30 år

Diagnos	SNOMED	Kvalitetsmål/acceptansnivå cervixcytologi
Normalt/benignt cellprov	M00110	<90%
Ej bedömbart prov		<1 %
Endocervikala celler saknas		<10%
Andel prover med atypi eller dysplasi	(M69710, M69719, M80770, M80772, M80701, M69720, M81401 och M69700)	>10%
Atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ ASCUS	M69710	Av de prover som besvaras som M69710 och bör mellan 50–70% visa förekomst av högrisk-HPV.
Misstänkt höggradig dysplasi/ASC-H	M69719	>50% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning.
Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL-cyt.	M80770	Av de prover som besvaras som M80770 bör mellan 50–70% visa förekomst av högrisk-HPV.
Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL-cyt.	M80772	>80% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning
Skivepitelcancer	M80703	Få fall. Ingen rekommendation
Körtelcellsatypi	M69720	0,1–0,2 %
Adenocarcinom	M81403	Få fall Ingen rekommendation
Oklar atypi i cell av osäker/annan celltyp	M69700	<0,5 %

Kvalitetsmål/acceptansnivåer reflexcytologi - kvinnor 30 eller äldre med + hrHPV

Diagnos	SNOMED	Kvalitetsmål/acceptansnivå cervixcytologi
Normalt/benignt cellprov	M00110	<75% I nuläget, rekommendationen kan ändras framöver.
Ej bedömbart prov		< 1 %
Endocervikala celler saknas		<10%
Andel prover med atypi eller dysplasi	(M69710, M69719, M80770, M80772, M80701, M69720, M81401 och M69700)	>25% I nuläget, rekommendationen kan ändras framöver
Atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ ASCUS	M69710	Målnivå ännu inte fastställd.
Misstänkt höggradig dysplasi/ASC-H	M69719	>50% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning.
Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL-cyt.	M80770	Målnivå ännu inte fastställd.
Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL-cyt.	M80772	>80% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning
Skivepitelcancer	M80703	Få fall. Ingen rekommendation
Körtelcellsatypi	M69720	Målnivå ännu inte fastställd.
Adenocarcinom	M81403	Få fall Ingen rekommendation
Oklar atypi i cell av osäker/annan celltyp	M69700	Målnivå ännu inte fastställd.

Kvalitetsmål/acceptansnivåer cytologiscreening före nytt vårdprogram

Diagnos	SNOMED	Kvalitetsmål/acceptansnivå cervixcytologi
Normalt/benignt cellprov	M00110	<96%
Ej bedömbart prov		<1 %
Endocervikala celler saknas		<10%
Andel prover med atypi eller dysplasi	(M69710, M69719, M80770, M80772, M80701, M69720, M81401 och M69700)	4–8%
Atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ ASCUS	M69710	Av de prover som besvaras som M69710 och bör mellan 50–70% visa förekomst av högrisk-HPV.
Misstänkt höggradig dysplasi/ASC-H	M69719	>50% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning. Antalet prover besvarade med denna diagnoskod bör hållas lågt.
Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL-cyt.	M80770	Av de prover som besvaras som M80770 bör mellan 50–70% visa förekomst av högrisk-HPV.
Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL-cyt.	M80772	0,4–1,0 % >80% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning
Skivepitelcancer	M80703	Få fall. Ingen rekommendation
Körtelcellsatypi	M69720	0,1–0,2 %
Adenocarcinom	M81403	Få fall Ingen rekommendation
Oklar atypi i cell av osäker/annan celltyp	M69700	<0,5 %

För att upprätthålla tillräcklig kompetens bör ett laboratorium hantera en viss minimivolym prover varje år. Hur stort antal prover detta motsvarar är i nuläget inte möjligt att precisera. Varje cytodiagnostiker bör för att bibehålla sin kompetens granska en provvolym motsvarande minst 1 000 årsprover cervixcytologi, när arbetet även innefattar annan cytologisk diagnostik. Om cervixcytologi utgör den enda arbetsuppgiften bör motsvarande volym vara minst 2 000 prover.

6. Övrigt

6.1 Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVAST- dokumentet är ursprungligen förankrat i den nationella vårdprogramsgruppen för cervixcancer-prevention och ingår som bilaga till vårdprogrammet **Cervixcancerprevention – Nationellt vårdprogram** uppdaterat i december 2018. Delar av texten utgör också del av själva vårdprogrammet.

I samband med uppdateringar utgör Nationella arbetsgruppen för cervixcancrprevention (NACx) och arbetsgruppen för cervixcancerprevention (C-ARG) inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi remissinstanser.

6.2 Länk till nationellt vårdprogram

Nationellt vårdprogram cervixcancerprevention:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderhalscancerprevention/vardprogram/

7. Referenser

1. Nayar R,Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al., editors. European Commission. In. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. pp. 1–291. http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf.
3. Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart D, Ridder R, Berkhof J, et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. British journal of cancer. 2014;110(6):1579-86.
4. Shidham VB, Mehrotra R, Varsegi G, D'Amore KL, Hunt B, Narayan R. p16 immunocytochemistry on cell blocks as an adjunct to cervical cytology: Potential reflex testing on specially prepared cell blocks from residual liquid-based cytology specimens. Cytojournal. 2011;8:1.

.

BILAGA 4

Terminologi Internationella kolposkopifederationen (IFCPC)

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

Kolposkopisk nomenklatur för cervix

(antagen på IFCPC:s kongress i Rio de Janeiro 2011)

I. Allmän bedömning

Adekvat/icke adekvat kolposkopi och orsaker till det (blödning, inflammation, ärr osv)

Gränsen mellan skivepitel och cylinderepitel (SCJ): helt synlig, delvis synlig, inte alls synlig

Typ av transformationszon 1, 2, 3

II. Normala kolposkopiska fynd

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

III. Avvikande kolposkopiska fynd

Lokalisation av förändringen: Inom eller utanför TZ; lesionens läge enligt klockan

Förändringens storlek: Antalet kvadranter av portioytan som förändringen täcker, storlek mätt i procent av portioytan

Lätta förändringar Grad 1 Fin mosaik; fin punktering; tunt acetovitt epitel; oregelbundna ”geografiska” kanter

Svåra förändringar Grad 2 Skarpa kanter; inre kanttecken; ”ridge sign”; starkt acetovitt epitel; grov mosaik; grov punktering; snabbt acetoupptag; svullna acetotagande körtelmynningar (cuffing);

Icke specifika fynd Leukoplaki (keratos, hyperkeratos); Erosion.

Jodfärgning (Schillers test): färgat/icke-färgat

Misstänkt invasion: Atypiska kärl.

Andra fynd: sköra kärl; oregelbunden yta, exofytisk förändring, ulceration (nekros); tumör

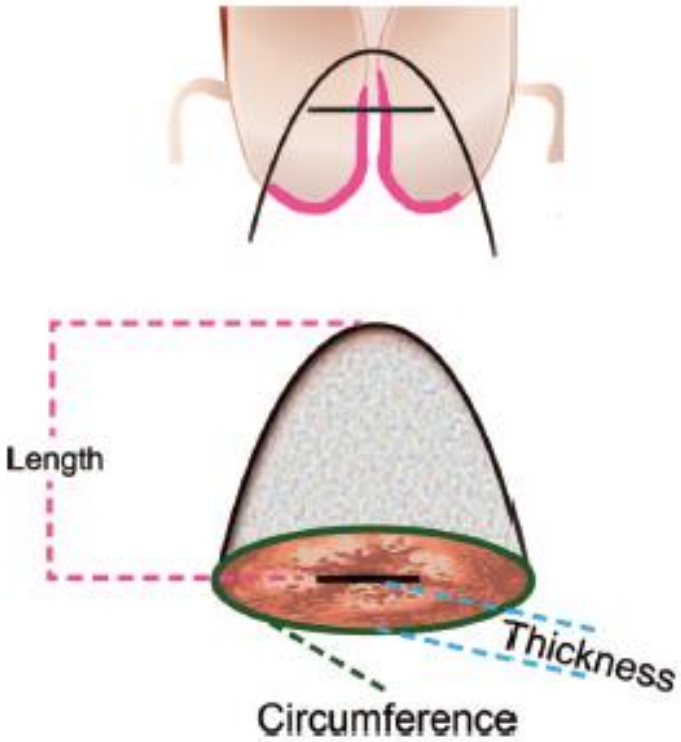
Diverse andra förändringar: Kongenital transformation zon, kondylom, polyp (ektocervikal/endocervikal), Inflammation, stenos, medfödda anomalier, förändringar som följd av behandling, endometrios.

IV. Mått på excisionspreparat:

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

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

Omkrets (vid behov) – preparatets omkrets vid portioytan.



Ref Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012 Jul;120(1):166-72. PubMed PMID: 22914406.

Översättning: Sonia Andersson, Bengt Andrae, Björn Strander 2016.

BILAGA 5

Rekommendationer vid uteblivet besök för cellprovs-avvikelse eller cervixdysplasi

Lokala rutiner för utformning av tidsbokning/kallelse/påminnelsebrev/1177 e-tjänst anpassas till rekommendationerna.

SMS-påminnelse, telefonpåminnelse från telefon utan dolt nummer kan öka hörsamhet.

När patienten uteblir bör vårdgivaren försöka ringa henne och boka ny tid. Folkbokföringsadress kontrolleras om kallelse kommer i retur eller telefonkontakt misslyckas.

När patienten uteblivit sista gången enligt dessa riktlinjer skickar mottagningen brev om att ingen ytterligare kallelse sker från gynekologisk mottagning, men att hon kommer att kallas till provtagning på barnmorskemottagning, eventuellt via kontrollfil, enligt nedan.

Alla åtgärder skall dokumenteras.

1. Utredning av atypisk cervixcytologi, Persistent HPV och icke behandlad cervixdysplasi

1.1 Lägre risk för utveckling av cervixcancer

LSIL/ASCUS och HPV positiv, PAD-verifierad LSIL med exspektans enligt riktlinjer i vårdprogram

Uteblir från besök nr 1:

Ring patient i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.

Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patient per telefon.

Uteblir från besök nr 2:

Om kontakt för att boka i dialog misslyckas görs inga fler försök att kalla henne till gynekologmottagningen. Patienten återgår då till GCK för nytt prov om 3 år. För kvinnor ≥ 50år skickas brev till Kallelsekansliet om att kvinnan ska kallas efter 3 år till barnmorskemottagning. Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

1.2 Högre risk för utveckling av cervixcancer

HSIL eller AIS i cytologi/PAD, persistent HPV-infektion, Körtelcellsatypi, ASC-H, Fortsatt icke bedömbart prov efter omkontroll inom screening eller Swedescore ≥ 8 poäng

Uteblir från besök nr 1:

Ring patient i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.

Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patient per telefon.

Uteblir från besök nr 2:

Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.

Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patient per telefon.

Uteblir från besök nr 3:

Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.

Om detta misslyckas skickas brev till Kallelsekansliet om att kvinnan ska kallas efter ett år till barnmorskemottagning. Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

2. Uppföljning efter behandlad cervixdysplasi

2.1 Radikal excision av HSIL

Uteblir från besök nr 1:

Ring patient i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.

Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patient per telefon.

Uteblir från besök nr 2:

Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.

Om detta misslyckas remitteras patienten till Kontrollfil efter behandling för fortsatta kontroller enligt vårdprogram som för uppföljning efter HSIL. Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

2.2 Tveksam/icke-radikal excision, HSIL

Uteblir från besök nr 1:

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

Uteblir från besök nr 2:

Ring patient i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.

Skicka brev med information om uteblivandet och vikten av uppföljning tillsammans med kallelse till ny tid inom 3 månader, om man inte kan nå patient per telefon.

Uteblir från besök nr 3:

Ring patienten i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog.

Om detta misslyckas remitteras patienten till Kontrollfil efter behandling för fortsatta kontroller enligt vårdprogram för uppföljning efter HSIL. Patienten informeras om denna åtgärd per brev.

2.3 Efter excision av LSIL

Uteblir från besök nr 1:

Ring patient i direkt anslutning till den bokade tiden för att kunna boka ny tid i dialog med patienten.

Om detta misslyckas återgår patient till GCK.

BILAGA 6

Beskrivning av preparatmätning efter excision

Mätning av konlängd

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

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

1. Lägg slyngexcisionspreparatet/konen med endocervikal resektionsyta neråt på plant underlag.

2. Sätt metallskaftet på den diatermislynga som använts, en knappsond eller en mätsticka av metall i cervikalkanalen mot underlaget (Bild 1). Använd inte träpinne, som kan skada preparatet.

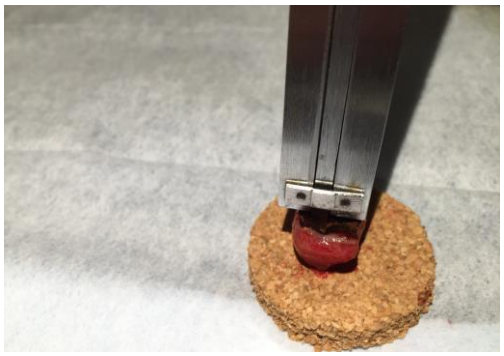
3. Sätt en rak peang vinkelrätt mot mätstickan vid yttre modermunnen utan att trycka ihop preparaten.

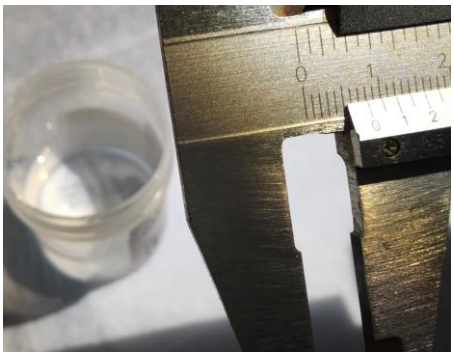
4. Avläs måttet i millimeter. Om diatermislyngas skaft eller knappsond används, görs avläsning mot måttband eller linjal.

5. Notera måttet i journalen.

6. Rapportera till Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention/processregistret enligt landstingets rutin (vanligen via web)

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





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

BILAGA 7

Beskrivning av kontrollfiler (uppdaterat 2018)

Kontrollfiler HPV för kvinnor, 30 år och över, med hrHPV-positivt prov

Sammanfattning: Alla kvinnor ≥30 år med positiv HPV-analys får flagga (läggs i Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV 18 och/eller Kontrollfil HPV non16/18), oavsett cytologisk diagnos. De kvarstår där till motsvarande negativt HPV-prov rapporteras. Då släcks flaggan. Flaggade individer ger signal när ny positiv typspecifik HPV-analys inkommer om de har haft flagga i mer än 12 mån för HPV 16 och/eller 18, och i mer än 30 mån för HPVnon16/18. De ska då remitteras för kolposkopi. Individer i Kontrollfil HPV16 och/eller Kontrollfil HPV18 kallas för screeningprov efter 18 månader, och kvinnor i Kontrollfil HPVnon16/18 kallas för screeningprov vart tredje år.

Inklusion: HPV-analys som utfallit positivt för HPV 16, 18 och/eller non16/18 i cellprov hos individer ≥30 år. SNOMED-kod: M091A6 med efterföljande E-kod som anger HPV-typ (Se 12.1.1)

Åtgärd: Kvinnor i Kontrollfil HPV16 och/eller Kontrollfil HPV18 kallas inom GCK för nytt screeningprov 18 månader efter inklusion i respektive kontrollfil. Vid typspecifik persistens av HPV 16 eller 18 mer än 12 mån (kallelseintervall minus 6 mån) efter inklusion i kontrollfilen, ska provet också analyseras för cytologi och kvinnan remitteras för kolposkopi. Kallelse upprepas var 18:e månad efter senaste cellprov så länge kvinnan kvarstår i Kontrollfil HPV16 eller Kontrollfil HPV18.

Kvinnor i Kontrollfil HPVnon16/18 kallas inom GCK för nytt screeningprov 36 månader efter inklusion i kontrollfilen. Vid persistens av HPV non16/18 mer än 30 mån (kallelseintervall minus 6 mån) efter inklusion i kontrollfilen, ska provet också analyseras för cytologi och kvinnan remitteras för kolposkopi. Kallelse upprepas vart tredje år efter senaste cellprov så länge kvinnan kvarstår i Kontrollfil HPVnon16/18.

Laboratoriet eller annan handläggare som remitterar kvinnor med avvikande provresultat måste få kännedom om att kvinnan tillhör Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och/eller Kontrollfil non16/18. Denna information ska finnas i kallelsesystemet och behöver överföras därifrån. Detta kan ske via direkt länkning, via Cytburken eller via Ineras nationella tjänsteplattform som är landstingens lösning för överföring av data mellan landstingen.

Exklusion: Kvinnan kvarstår i Kontrollfil HPV16, Kontrollfil HPV18 och/eller Kontrollfil HPVnon16/18 till ett negativt HPV-prov registreras. SNOMED-kod: F02B33 vid HPV-negativitet eller M091A6 med efterföljande E-kod för annan HPV-typ än den aktuella kontrollfilen (se 12.1.1). Flaggan släcks och hon kallas fortsättningsvis reguljärt inom GCK om hon inte längre tillhör någon annan kontrollfil. Kvinnan exkulderas också om hon har genomgått hysterektomi eller avböjt kallelser.

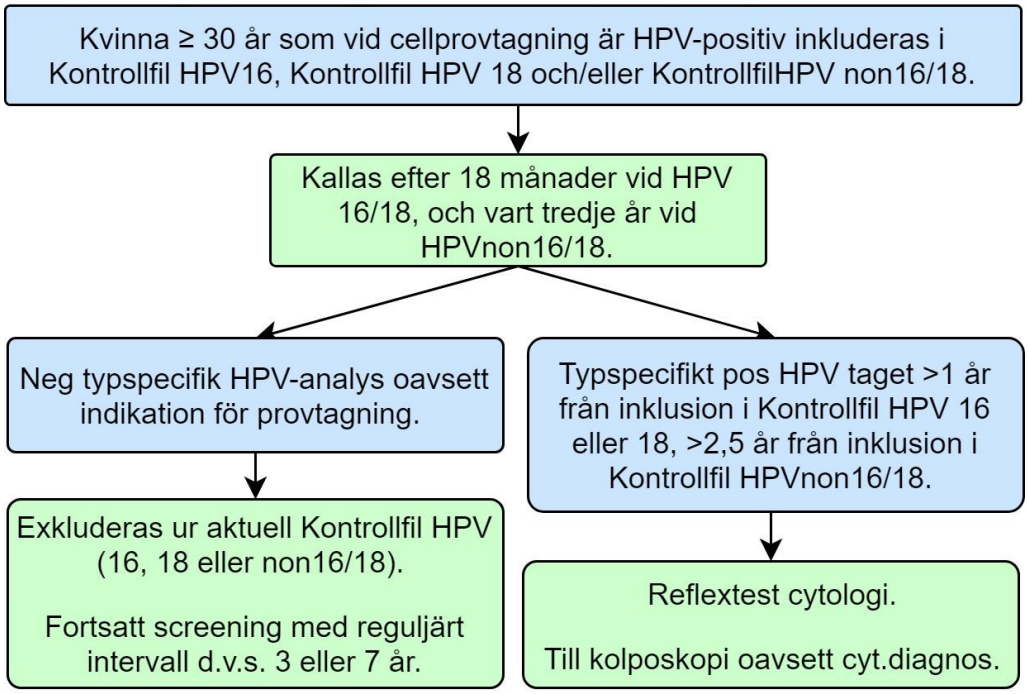
Not: Införandet av flera kontrollfiler HPV är inte okomplicerat. Bl.a. följande situationer kan uppstå:

En kvinna kan ha dubbelinfektion, ex. HPV 18 och HPV 16. Hon kommer att tillhöra två kontrollfiler och ska kallas 18 mån efter senaste prov. Kallelsesystemet behöver programmeras så att hon då inte kallas till två provtagningar.

En kvinna kan finnas i två kontrollfiler HPV samtidigt, ex. Kontrollfil HPV16 och Kontrollfil HPV18. Nytt prov inkommer efter 1 år och 4 mån. Hon är kvarstående positiv för HPV16 och för HPV 18. Endast en remiss till kolposkopi bör utfärdas.

En kvinna är postiv för HPV16 och har normalt cytologprov. Hon kallas för nytt prov efter 1 ½ år. Detta visar persistens av HPV16 och hon remitteras till kolposkopi. I samband med utredningen tas ett cellprov vid gynekologmottagningen 1 - 2 år senare. (ex. uppföljning av LSIL). En ny remiss för kolposkopi bör inte utfärdas tätare än 12 månaders intervall, men remiss kommer ändå att kunna utfärdas för patient som står under utredning/bevakning vid gynekologmottagning. Mottagningarna behöver därför kontrollera att kvinnan inte redan utreds vid mottagningen innan hon kallas för ny kolposkopi.

En kvinna finns i Kontrollfil HPV16 och Kontrollfil HPV non 16/18. Hon blir kallad för ny provtagning efter 18 mån. I det provet är hon negativ för HPV16 men kvarstående positiv för HPV non16/18. Kallelsesystemet behöver programmeras så att hon då kallas till nästa provtagning efter 1 ½ år igen (d.v.s. 36 månader efter indexprov och inklusion i Kontrollfil non16/18).



Kontrollfil efter behandling – för kvinnor som behandlats för HSIL/AIS

Sammanfattning: Kvinnor som blivit behandlade för HSIL och befunnits vara utan kvarstående dysplasi vid kontroll på gynekologisk mottagning remitteras aktivt från gynekologmottagning till

Kontrollfil efter behandling. De blir sedan kallade vart tredje år för cellprovtagning inom screeningorganisationen och cellproverna analyseras både för HPV och cytologi.

Inklusion: Remiss från gynekologisk mottagning.

Åtgärd: Kvinnor blir kallade vart tredje år oavsett ålder. Cellprovsanalyser görs för både HPV och cytologi.

Laboratoriet eller annan handläggare som remitterar kvinnor med avvikande provresultat måste få kännedom om att kvinnan tillhör Kontrollfil efter behandling. Denna information ska finnas i kallelsesystemet och behöver överföras därifrån. Detta kan ske via direkt länkning, via Cytburken eller via Ineras nationella tjänsteplattform som är landstingens lösning för överföring av data mellan landstingen.

När endocervikala celler saknas i cytologisk analys ska kvinnan kallas för ny provtagning (se kapitel 13.3.3).

Om en kvinna finns både i Kontrollfil efter behandling och någon av kontrollfilerna HPV gäller regelverket för Kontrollfil efter behandling.

Exklusion: 1) Om kvinnan önskar utträda ur GCK. 2) Efter hysterektomi.

BILAGA 8

Nationellt underlag till kommunikationsplan – Screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer

1. Inledning

1.1 Bakgrund

Den nationella screeningen för livmoderhalscancer är nu effektivare och säkrare än tidigare. Känsligheten i de analyser som genomförs på cellprovet förbättras när screeningprogrammet kompletteras med utökad användning av HPV-analys. Genom att i samma gynekologiska cellprov även söka efter vissa typer av humant papillomvirus (HPV) kan sjukvården identifiera riskgrupper som kan följas upp noggrannare än tidigare. Samtidigt kan den kvinna som får ett testresultat som visat att allt ser normalt ut känna sig ännu tryggare och säkrare än tidigare.

Att ytterligare en analysmetod införs innebär också att fler kvinnor kommer att få ett provsvar som kan skapa oro och ångest. Cellprovet kan innehålla HPV, oavsett om provet visar tecken på cellförändringar eller inte. Det är ett besked som kan väcka nya frågor.

Infektion med HPV är den bakomliggande orsaken till de flesta fall av cellförändringar på livmoderhalsen. Det är ett sexuellt överförbart virus men infektionstillfället kan ligga många år tillbaka i tiden och går inte att spåra. Vissa virustyper kan orsaka könsvårtor (kondylom) och andra kan ge upphov till cellförändringar, som om de inte behandlas kan utvecklas till livmoderhalscancer.

Det är bara om det finns humant papillomvirus av högrisktyp (hrHPV) som cellförändringar kan vara farliga och eventuellt utvecklas till livmoderhalscancer, så det är det man söker efter. Om cellprovet innehåller den typen av HPV betyder det att kvinnan har en ökad risk att utveckla cellförändringar. Det behöver inte betyda att de utvecklas till cancer – de allra flesta cellförändringar gör inte det.

HPV-infektioner är mycket vanliga och läker oftast ut av sig själva, utan att ge några negativa konsekvenser, särskilt hos kvinnor som är yngre än 30 år. För kvinnor i åldrarna 23–29 år finns det inte något vetenskapligt stöd för att HPV-analys skulle vara en mer effektiv metod än cytologisk analys. I den åldersgruppen görs därför även fortsättningsvis endast en cytologisk analys av cellprovet.

HPV-analys av cellprov används för kvinnor från 30 år och uppåt. I den åldersgruppen anses det ge en ökad cancerförebyggande effekt. De cellprov som innehåller HPV följs upp med en cytologisk analys för att undersöka eventuella cellförändringar.

För kvinnor över 50 år sker cellprovtagningen inte lika ofta. Kvinnor som har haft normala provsvar utan cellförändringar upp till 50 års ålder anses ha en väldigt liten risk att utveckla livmoderhalscancer. En glesare provtagning med HPV-analys anses därför ge ett starkt och fullt tillräckligt skydd. För kvinnor som tidigare behandlats för allvarliga cellförändringar sker däremot en långvarig uppföljning.

Studier har visat att screening för livmoderhalscancer även har en cancerförebyggande effekt för kvinnor äldre än 60 år. Därför höjs den övre åldersgränsen för screening, från 60 till 64 år. Om cellprov inte har tagits vid 64 års ålder skickas en årlig kallelse upp till 70 års ålder.

Flera studier har visat att screening med HPV-analys kan skapa mer oro och ångest än med enbart cytologisk analys. En orsak kan vara att fler kvinnor får ett positivt testbesked. En annan orsak är att resultatet även kan påverka kvinnors sexuella välbefinnande när de får besked om att de har en HPV-infektion. Eftersom viruset är sexuellt överförbart kan det väcka frågor i relationer om hur man fått infektionen och det riskerar att skapa konflikter partners emellan. Det är även, inom ramen för tidigare screeningprogram, väldokumenterat att besked om avvikande cytologiskt prov och uppföljande undersökning med kolposkopi kan orsaka betydande stress och oro.

För att förebygga och minimera de negativa psykologiska effekter som screeningprogram med HPV-analys kan medföra, bör särskild vikt läggas vid kommunikation och information. Det inkluderar även innehållet i kallelsen till att delta i screeningprogrammet och provsvaret.

1.2 Nulägesbeskrivning

Kommunikation med de deltagande kvinnorna är mycket viktig både för att minimera de negativa psykologiska effekter som kan uppstå och för att inte täckningsgraden ska minska genom att analysmetoden för kvinnor över 30 år ändras. Socialstyrelsen har därför gjort bedömningen att det behövs en kommunikationsplan för screeningprogrammet. Som stöd har vårdprogramgruppen tagit fram ett nationellt underlag för en sådan, som bland annat kan användas för att ta fram mallar för kallelser, provsvar och material med fördjupad information.

Webbplatsen 1177 Vårdguiden är en nationell resurs för landstingen när det gäller patientinformation. Där finns sedan tidigare informationssidor såväl om gynekologisk cellprovskontroll som HPV och HPV-vaccination. Materialet är delvis översatt till ett flertal andra språk än svenska.

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har sedan tidigare samlat en stor del av landstingen kring en gemensam kallelse och information om tidigare screeningprogram. Det material som finns utarbetat bör uppdateras och kompletteras i enlighet med det nationella vårdprogrammet. Regionalt finns även erfarenheter om kommunikation för att underlätta deltagandet i tidigare screeningprogram, till exempel projektet Rädda livmodern i Malmö, projektet Ta med en vän i nordöstra Göteborg och den årligen återkommande informations-kampanjen Cellprovsveckan som på olika sätt bidragit i arbetet med vårdprogrammet och påverkat de strategier och budskap som lyfts fram i kommunikationsplanen. Vid RCC Stockholm-Gotland finns erfarenhet av telefonrådgivning om screening för livmoderhalscancer med HPV-analys som också har tagits tillvara.

När nationella vårdprogram för cancerdiagnoser tas fram ingår patientföreträdare för den aktuella diagnosen i den nationella vårdprogramgruppen för att inkludera patientperspektivet. Inom ramen för det nationella screeningprogrammet för livmoderhalscancer kallas alla kvinnor i åldrarna 23–64 år. Kvinnor i varierande åldrar bjöds därför in till en fokusgrupp. De rekryterades genom informationsbrev som gick ut till barnmorskemottagningar i Göteborgs kommun och även spreds via sociala medier. Sju kvinnor deltog. Inom gruppen fanns bred representation av erfarenheter och åsikter om gynekologisk cellprovskontroll. Kvinnorna var i åldrarna 25–47 år och hade skiftande kulturell bakgrund. I gruppen diskuterades informationsmaterial, kommunikationssätt och kommunikationskanaler. I diskussionerna framkom att både för mycket och för lite information i kallelse och provsvar kan oroa; hur detaljerad information man vill få skiljer sig åt från person till person. För några kan oro leda till att de drar sig för att gå på cellprovskontroll när de blir kallade. Det kan både handla om en oro inför provtagningen i sig och inför vad provsvaret ska visa. Det framkom att något som kan göra skillnad för hur provtagningen uppfattas är att tydligare informera om att gynekologisk cellprovskontroll inte bara sker för att upptäcka livmoderhalscancer utan också för att skydda kvinnor genom att upptäcka och behandla cellförändringar i livmoderhalsen tidigt, innan de hinner utvecklas till cancer.

Deltagare i gruppen har även använts som referensgrupp för det informationsmaterial samt underlag till kallelse och provsvar som har omarbetas.

1.3 Konsekvent ordval ger ökad tydlighet

En förutsättning för att kunna ge samstämmig information med budskap som upplevs som tydliga och entydiga är att de som kommunicerar är konsekventa i sitt ordval. I utåtriktad information om screeningprogrammet och i kommunikationen mellan hälso- och sjukvårdspersonal och kvinnor bör nedanstående begrepp och definitioner användas i första hand.

Begrepp	Definitioner
HPV-analys	Begreppet HPV-analys bör användas istället för exempelvis HPV-test i utåtriktad kommunikation med kvinnor och allmänhet. Det sistnämnda kan ge intryck av att något ytterligare ska utföras på kvinnan utöver den för många välkända cellprovtagningen. Begreppet HPV-analys underlättar för att tydliggöra att det är en analysmetod som kan användas på samma prov. Tänk även på att förkortningen HPV alltid bör skrivas ut första gången den förekommer i en text eller omnämns i ett sammanhang. Ett alternativt uttryckssätt kan exempelvis vara: cellprovet analyseras för förekomst av humant papillomvirus (HPV).
Humant papillomvirus av högrisktyp (hrHPV)	Begreppet humant papillomvirus av högrisktyp (hrHPV) används som samlingsnamn på de typer av HPV som upptäcks med HPV-analys av ett gynekologiskt cellprov. hrHPV är ett internationellt vedertaget begrepp men lite missvisande och onödigt oroande eftersom risken för den enskilda kvinnan som bär hrHPV är mycket liten. I de flesta sammanhang kan hr utelämnas och man kan använda HPV som begrepp.
Cytologisk analys	Av samma skäl som beskrivits ovan bör begreppet cytologisk analys användas i utåtriktad kommunikation med kvinnor och allmänhet istället för cytologprov.
Gynekologiskt cellprov	Gynekologiskt cellprov är ett vedertaget begrepp för det prov som tas i livmoderhalsen på kvinnan. Eftersom provtagningen på kvinnan genomförs på samma sätt som i tidigare screening är det viktigt att fortsätta att använda samma begrepp även då provet analyseras för förekomst av HPV.
Gynekologisk cellprovtagning	Begreppet gynekologisk cellprovtagning används för den enskilda provtagning som utförs. Eftersom provtagningen på kvinnan genomförs på samma sätt som i tidigare screening och de analyser som görs fortfarande är analyser på celler tagna från livmoderhalsen, är det rimligt och viktigt att fortsätta att använda samma begrepp även då provet analyseras för förekomst av HPV.
Gynekologisk cellprovskontroll	Begreppet gynekologisk cellprovskontroll används för att mer övergripande beskriva den screening som erbjuds den kvinnliga befolkningen som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer. I utåtriktad kommunikation med kvinnor och allmänhet kan det användas som synonym till screeningprogrammet för livmoderhalscancer eller cervixscreening.
Screening	Screening är en systematisk undersökning av ett större antal friska människor för att upptäcka en sjukdom, eller förstadier till en sjukdom, innan den har gett symtom.

1.4 Avgränsningar

Underlaget till kommunikationsplan utgår från ett nationellt perspektiv och tar inte upp detaljer kring regional och lokal anpassning.

2. Syfte, mål och kommunikationsstrategi

2.1 Syfte

Underlaget till kommunikationsplan är tänkt att fungera som ett stöd i framtagandet av lokala kommunikationsplaner, men kan även fungera självständigt som stöd för verksamheterna och professionerna inom vården. Syftet är att ge goda grundförutsättningar för en samstämmig och tydlig kommunikation om screeningprogrammet.

2.2 Mål

Målet är stimulera till deltagande och att kvinnor som erbjuds att delta i screeningprogrammet ska känna sig trygga och välinformerade om syftet med programmet och om hur det går till, samt att genom god tillgång på saklig information minimera risken för negativa psykologiska effekter.

2.3 Kommunikationsstrategi

En stor utmaning är att screeningprogrammet berör en bred grupp individer med olika erfarenheter och skilda informationsbehov, behov som också kan förändras beroende på provsvar. Därtill tillkommer socioekonomiska skillnader och kulturella olikheter. Kommunikationen bör därför ske på flera olika sätt, det informationsmaterial som tas fram behöver göras tillgängligt i flera kanaler och det behöver finnas möjlighet till personlig kontakt.

Det som är nytt i screeningen för livmoderhalscancer är främst den ökande omfattningen av HPV-analys som för många kvinnor kommer att medföra provsvar med ny information. Beroende på analysresultatet behöver en del kvinnor även kompletterande undersökningar. Det är situationer som kan väcka nya frågor och leda till oro och ångest.

Kommunikationen är viktig genom hela processen från kallelse till provtagningstillfälle och vid återkoppling om provresultat och eventuell uppföljning. Det är viktigt att alla kvinnor som deltar, och som erbjuds att delta, i screeningprogrammet får tillgång till validerad, korrekt, kortfattad och skriftlig information om screeningprogrammet genom hela processen. Innehållet bör vara formulerat på ett enkelt och begripligt sätt samt finnas tillgängligt på de språk som är vanliga i den aktuella befolkningsgruppen.

2.3.1 Informationspaket med tydliga och entydiga budskap

Saklig och samstämmig information i flera kanaler, såväl muntligt som skriftligt, skapar trygghet och tillit till screeningprogrammet.

Ett framtaget informationspaket med skriftlig information som kommunikationsstöd till hälso- och sjukvårdspersonal gör det lättare att sprida

tydliga och entydiga budskap. Stomme till sådant informationspaket tas lämpligen fram gemensamt. Informationspaketet kan exempelvis innehålla en informationsaffisch att använda i väntrum samt ett informationsblad med vanliga frågor och svar att dela ut i samband med besök med hänvisning till fördjupad patientinformation på webbplatsen 1177 Vårdguiden.

Regionala cancercentrum i samverkans webbplats kan användas för informationsmaterial till vårdpersonal till dess att ett nationellt samordningskansli ev. har upprättats.

2.3.2 Kortfattad och tydlig skriftlig information i tidigt skede

Det är viktigt att ge kvinnor kortfattad och tydlig skriftlig information redan vid den första kontakten med screeningprogrammet, såsom i kallelse och provsvar. Tidigare framtagna mallar för kallelse och provsvar uppdateras därför med kompletterande information om HPV och HPV-analys. För att tillmötesgå de kvinnor som vill veta mer bör det finnas även kontaktuppgifter och hänvisning till fördjupad information i breven.

2.3.3 Tillförlitliga källor med fördjupad information digitalt

Internet är en viktig informationskälla i alla åldrar och används bland annat för att söka hälsoinformation och för att dela och jämföra både information och vårdupplevelser med andra. Det förstärker behovet av öppenhet och transparens i vården och att vårdgivare är konsekventa i sin kommunikation. Genom att använda samma begrepp och ge tydliga och entydiga svar på frågor som uppstår minskar risken för oro och missförstånd.

För att möta olika informationsbehov, och därigenom upprätthålla tilliten till screeningprogrammet, är det också viktigt att tillhandahålla informationsmaterial i digital form och erbjuda länkar vidare till tillförlitliga källor med fördjupad information i digitala kanaler för de som vill veta mer.

För att de källor som används ska upplevas tillförlitliga och aktuella behöver innehållet uppdateras i enlighet med vårdprogrammet och ses över löpande. Lämplig källa för patientinformation är exempelvis 1177 Vårdguiden. Där finns sedan tidigare informationssidor om såväl gynekologisk cellprovskontroll och cellförändringar som HPV och HPV-vaccination.

För ökad möjlighet till informationsspridning och tillgänglighet kan webbplatser med fördel även kompletteras med informations- och kommunikationsmöjligheter i sociala medier.

Det informationsmaterial som tas fram kan även tillgängliggöras i andra sammanhang på internet och i sociala medier där information om cellprovtagning görs tillgänglig med landsting eller region som avsändare. För att säkerställa aktualitet och versionshantering bör det ske genom att erbjuda länkar till innehåll som publiceras på 1177 Vårdguiden.

2.3.4 Särskilda informationsinsatser för kvinnor vars cellprov innehåller HPV

Många kvinnor kommer att få provsvar som kan göra dem oroliga. Det kan handla om att cellprovet innehåller HPV med eller utan tecken på cellförändring.

Om provet innehåller HPV och kvinnan också har cellförändringar kallas hon till en gynekologmottagning och får sina frågor besvarade i samband med kolposkopiundersökningen. Hon kan också ringa denna mottagning o under väntetiden. Men om provet innehåller HPV och inte visar tecken på cellförändringar dröjer det 1 ½–3 år till nästa vårdkontakt inom screeningprogrammet, då kvinnan kallas till nästa provtagning. För att undvika att kvinnor oroar sig i onödan och för att värna om vårdens resurser krävs därför särskilda informationsinsatser till dessa kvinnor.

Tidigare framtagna mallar för provsvar samt dokument med vanliga frågor och svar bör uppdateras och förtydligas för att möta detta nya informationsbehov. Kvinnorna bör även erbjudas möjlighet att ta personlig kontakt för att få svar på frågor som kan lindra oro. I de fall kvinnan blir kallad till en gynekologisk mottagning för uppföljning bör hon kunna kontakta denna mottagning. I majoriteten av fallen där kvinnan får besked om HPV-infektion gäller inte

det och då behöver landstingen ange en tydlig och tillgänglig möjlighet till personlig kontakt. Detta sker lämpligen genom en telefonservice.

2.3.5 Behov av telefonrådgivning som komplement

Syftet med ett telefonnummer för rådgivning är främst att ge kvinnor den självklara möjligheten att få personlig kontakt efter att ha fått ett svar om HPV-infektion. Rådgivningen ska kunna informera kvinnor som känner sig oroliga och ge svar på frågor utöver den information de kunnat ta till sig samt undvika att kvinnorna tar nya prover i onödan. Telefonrådgivningen bör kunna ge svar på generella frågor, ge övergripande information om gynekologisk cellprovtagning och HPV, hjälpa kvinnor att förstå provsvar samt hänvisa till vart de kan vända sig för att boka om sin tid.

Erfarenheten från RCC Stockholm-Gotland, som prövat att tillhandahålla ett regionalt telefonnummer för frågor om screening för livmoderhalscancer med HPV-analys, har visat att det finns ett tydligt behov av en sådan tjänst.

Den befintliga telefonrådgivningen genom 1177 Vårdguiden kan vara en naturlig kontaktväg för många kvinnor, och det är därför viktigt att säkra att telefonrådgivarna där har ett uppdaterat rådgivningsstöd med strukturerade svar på vanliga frågor. Det kan också vara nödvändigt att förbereda för ett ökat antal samtal i samband med att fler landsting inför HPV-analys. Bl.a. erfarenheten från RCC Stockholm-Gotlands rådgivning visar att det dessutom finns behov av en telefonservice som bemannas av vårdgivare med särskild kunskap och erfarenhet av att kommunicera kring HPV-infektioner. En sådan telefonservice kan sannolikt bli mest kostnadseffektiv och ge bäst service om den samordnas över landstingsgränser. Ett alternativ är då att i brevet med provsvar hänvisa till ett lokalt, regionalt eller nationellt telefonnummer med särskild kompetens att svara på denna typ av frågor. Uppföljning och utveckling av informationsinsatser med stöd av statistik och genom att logga frågor underlättas också med en gemensam satsning.

E-postkanal bör finnas för frågor utanför telefontid.

2.3.6 Stöd för tydlig och enhetlig kommunikation mellan vårdgivare och kvinnor

Utbildning av hälso- och sjukvårdspersonal är en viktig grundförutsättning för god kommunikation med kvinnor som deltar i screeningprogrammet som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer. Cirka 1 800 barnmorskor inom mödrahälsovården är engagerade i screeningverksamheten i landet tillsammans med läkare och annan personal vid gynekologmottagningar och andra vårdinrättningar. De möter varje år över 600 000 kvinnor för cellprovtagning. Hälso- och sjukvårdspersonalen som kommer i kontakt med screeningdeltagare har möjlighet att ge information, såväl skriftligt som muntligt, och besvara eventuella frågor. Utbildning i vilka förändringar som det nationella vårdprogrammet innebär och en gemensam strategi kring kommunikation med tydliga budskap till kvinnor är avgörande för tilliten och bör ges hög prioritet.

2.3.7 Särskilda informationsinsatser för kvinnor som inte deltar

För att uppnå och upprätthålla ett högt deltagande krävs särskilda informationsinsatser för kvinnor som inte deltar i screeningprogrammet varje gång de blir kallade. Det motverkar även skillnader i deltagande utifrån socioekonomiska, språkliga och kulturella olikheter, och bidrar därmed till en mer jämlik vård.

Syftet är att motivera till ett ökat deltagande, minska oro och även informera om ombokningsmöjligheter. Det är viktigt att dessa informationsinsatser utformas så att kvinnors självbestämmande och möjlighet att avstå från provtagning inte äventyras.

Kommunikationsprocessen går till på så vis att en ny kallelse skickas till kvinnan som en årlig påminnelse efter utebliven cellprovtagning. Om inget prov tagits efter 6 år respektive 10 år, för kvinnor över 50, gör vårdgivaren ett försök att ta kontakt med kvinnan per telefon. Ytterligare ett år senare erbjuds kvinnan ett självtest för HPV om provsvar inte inkommit.

I samband med andra gynekologiska undersökningar bör vårdgivaren erbjuda kompletterande screening vid behov.

2.3.8 Särskilda informationsinsatser för personer med livmoderhals som inte får en kallelse inom screeningprogrammet

Att delta i screeningprogrammet är viktig för alla personer mellan 23 och 70 år som har en livmoderhals, oavsett könsidentitet.

Kallelsesystemet utgår från kvinnliga personnummer, det innebär att transmän som har kvafr sin livmoder och fått nytt personnummer inte automatiskt kallas till cellprovtagning. De behöver få information om det efter avslutad könsutredning, så att de själva kan kontakta en mottagning och boka tid för provtagning. Det är önskvärt att de får hjälp med detta av den enhet som utrett könsdysforin.

För att minska oro och upprätthålla tillit till screeningprogrammet är det också viktigt med tydlig information om vad som ligger till grund för screeningprogrammets åldersgränser - att åldersgränserna är satta för att ge optimalt skydd mot cervixcancer med ett minimum av bieffekter i form av överprovtagning och utredning av självläkande förändringar.

Riktade informationsblad kan med fördel tas fram.

2.3.9 Informera brett om vad som förändrats i screeningprogrammet och varför

För att öka grundkunskapen och förförståelsen hos allmänhet, hälso- och sjukvårdspersonal och beslutsfattare bör information om vad som förändrats i screeningprogrammet och varför spridas brett i anslutning till att vårdprogrammet träder i kraft. Exempel på insatser i detta syfte kan vara pressmeddelanden eller debattinlägg.

2.3.10 Översikt

Strategi	Exempel på informationsinsats
Erbjuda screeningdeltagare kortfattad och tydlig skriftlig information i tidigt skede med hänvisning till fördjupad information för att möta olika informationsbehov och därigenom skapa och upprätthålla tillit till screeningprogrammet.	Uppdatera och förtydliga textinnehåll i tidigare framtagna mallar såsom kallelse, provsvar samt vanliga frågor och svar och en ”språklapp” med kort information på andra språk som bilaga till kallelsen. Även ge länkar till fördjupad information, även till information på andra språk än svenska.
Särskilda informationsinsatser för kvinnor vars cellprov innehåller HPV med syfte att minska oro och ångest samt möta nya informationsbehov med anledning av provsvar.	Uppdatera och förtydliga textinnehåll i tidigare framtagna mallar för provsvar samt vanliga frågor och svar. Ange kontaktuppgifter för telefonrådgivning.

Särskilda informationsinsatser för kvinnor som inte deltar i screeningprogrammet varje gång de blir kallade med syfte att motivera ett ökat deltagande, minska oro och informera om ombokningsmöjligheter.	Ny kallelse som påminnelse årligen och kontakt per telefon efter 6 år samt erbjuda självtest efter 7 år. Budskap bör utformas så att kvinnors själv-bestämmande och möjlighet att avstå från provtagning inte äventyras.
Särskilda informationsinsatser för personer med livmodertapp som inte får en kallelse inom screeningprogrammet med syfte att inkludera transpersoner med livmoderhals, minska oro och upprätthålla tillit till screeningprogrammet.	Uppdatering av textinnehållet på 1177 Vårdguiden i enlighet med vårdprogrammet (även den information som finns på andra språk än svenska). Riktade informationsblad kan med fördel tas fram.
Erbjuda screeningdeltagare fördjupad information i digitala kanaler för att möta olika informationsbehov och därigenom upprätthålla tillit till screeningprogrammet.	Uppdatering av textinnehållet på 1177 Vårdguiden i enlighet med vårdprogrammet (även den information som finns på andra språk än svenska). Tillförlitlig fördjupad patientinformation bör främst erbjudas genom länkar dit.
Erbjuda screeningdeltagare fördjupad information skriftligt för att möta olika informationsbehov och därigenom skapa och upprätthålla tillit till screeningprogrammet.	Ta fram ett nationellt informationspaket som kommunikationsstöd till hälso- och sjukvårdspersonal att användas exempelvis vid besök och i väntrum. T.ex. informationsaffisch samt informationsblad att dela ut med hänvisning vidare till 1177 Vårdguiden.
Erbjuda stöd för tydlig och enhetlig kommunikation mellan hälso- och sjukvårdspersonal och screeningdeltagare för att skapa goda förutsättningar för en tydlig och enhetlig kommunikation.	Ta fram utbildningsmaterial till personal med gemensamma begrepp och tydliga budskap om syftet med screeningprogrammet, hur det går till samt vanliga frågor och svar. Det nationella informationspaketet bör också presenteras tillsammans med förslag på hur det kan användas.
Särskild kompetens vid telefonrådgivning där vårdpersonal kan informera dem som känner sig oroliga och ge svar på frågor utöver den information kvinnorna kunnat ta till sig på annat vis.	Framtagande/uppdatering av rådgivningsstöd med tydliga och enhetliga svar på vanliga frågor. E-post bör finnas för frågor utanför telefontid
Informera brett om vad som förändrats i screeningprogrammet och varför med syfte att öka grundkunskap och förförståelse hos allmänhet, hälso- och sjukvård och beslutsfattare.	Framtagande av ett samordnat informationsunderlag riktat till dags- och fackpress. Lokala/regionala pressmeddelanden, debattinlägg eller liknande i dags- och fackpress.

3. Budskap, målgrupper och kanaler

3.1 Tydliga budskap

Gemensamma tydliga budskap är en förutsättning för att kunna ge saklig och samstämmig information i flera kanaler, såväl muntligt som skriftligt.

Budskapen har delats in i sex övergripande ämnesområden:

1. Om förändringarna i screeningprogrammet

- Det nya screeningprogrammet ger förbättrad screening och ett säkrare provresultat.
- Den gynekologiska cellprovtagningen går till på precis samma sätt som förut. Analysen av cellprovet har utökats med ytterligare en metod för kvinnor över 30 år, HPV-analys.
- För kvinnor över 30 år anses HPV-analys av gynekologiskt cellprov ge en ökad cancerförebyggande effekt. De cellprov som innehåller HPV följs upp med en cytologisk analys för att undersöka eventuella cellförändringar.
- HPV-infektioner är mycket vanliga och läker oftast ut av sig själva, utan att ge några negativa konsekvenser, särskilt hos kvinnor som är yngre än 30 år.
- För kvinnor i åldrarna 23–29 år finns det inte något vetenskapligt stöd för att HPV-analys skulle vara en mer effektiv metod än cytologisk analys. Därför görs även fortsättningsvis enbart cytologisk analys av cellprovet för kvinnor under 30 år.
- För kvinnor över 50 år sker cellprovtagningen inte lika ofta. Kvinnor som har haft normala provsvar utan cellförändringar upp till 50 års ålder anses ha en väldigt liten risk att utveckla livmoderhalscancer. En glesare provtagning med HPV-analys anses därför ge ett starkt och fullt tillräckligt skydd.
- För kvinnor över 50 år som tidigare behandlats för allvarliga cellförändringar sker däremot en långvarig uppföljning.
- Den övre åldersgränsen för screeningprogrammet höjs från 60 till 64 år eftersom det anses ge en ökad cancerförebyggande effekt. Om cellprov inte tagits vid 64 års ålder skickas en årlig kallelse upp till 70 års ålder.

2. Om vilka som får och inte får kallelse till screeningprogrammet

- Kallelsesystemet utgår från kvinnliga personnummer, det innebär att transmän som har kvar sin livmoder och fått nytt personnummer inte automatiskt får en kallelse till cellprovtagning. De som har livmoderhals kan själva behöva kontakta en mottagning och boka tid för provtagning.
- Alla kvinnor mellan 23 och 64 år får kallelse till cellprovskontroll. Om cellprov inte tagits vid 64 års ålder skickas en årlig kallelse upp till 70 års ålder.
- Livmoderhalscancer är extremt ovanligt före 23 års ålder. Cellförändringar är vanligt förekommande, men de allra flesta läker ut av sig själva. Det finns inte några vetenskapliga bevis för att cellprovskontroller skulle göra någon nytta före 23 års ålder.
- Efter 70 års ålder kallas man inte längre till cellprovskontroll. Orsaken till det är att de som då deltagit i gynekologisk cellprovskontroll tidigare i livet, och haft normala cellprover, har mycket liten risk att utveckla cancer.

3. Fördelar med att delta i screeningen
   - Gå varje gång du blir kallad. Cellprov räddar liv!
   - Cellprov är viktigt för alla som har en livmoderhals, oavsett hur man identifierar sig.
   - Cellprov kan rädda din fertilitet! Behandling av cancer kan innebära att din livmoder behöver opereras bort.
   - Att gå varje gång du blir kallad ger ett skydd mot livmoderhalscancer eftersom cellförändringar kan tas bort innan de utvecklats till cancer.
   - Screeningen gör att livmoderhalscancer kan upptäckas i ett tidigt skede.
   - Cellförändringar i livmoderhalsen syns inte och ger oftast inga besvär. De kan bara upptäckas genom cellprovtagning.

4. Om provsvar med cellförändringar
   - Cellförändringar är inte cancer.
   - Cellförändringar behöver inte utvecklas till cancer – för de allra flesta gör det inte det.
   - Forskning visar att rökande kvinnor har en ökad risk för cellförändringar. Det kan därför löna sig att sluta röka, även för den som redan har haft cellförändringar.
   - Forskning visar också att cellförändringar kan gå tillbaka och läka ut snabbare om du inte röker.

5. Om HPV (humant papillomvirus)
   - Humant papillomvirus är ett mycket vanligt förekommande virus och det finns över hundra olika typer. Vissa virustyper orsakar könsvårtor (kondylom) och andra kan ge upphov till cellförändringar som kan utvecklas till cancer.
   - HPV överförs via sexuella kontakter och det sprids väldigt lätt.
   - Även kvinnor som har sex med kvinnor kan smittas med HPV.
   - HPV-infektionen i sig själv kan inte behandlas. Hos de allra flesta ger HPV en infektion som inte märks alls och läker ut av sig själv. Nära nog alla människor smittas någon gång under sin livstid.
   - Infektionstillfället kan ligga många år tillbaka i tiden. Det går inte att ta reda på när du blivit smittad eller av vem. Det kan finnas flera skäl till att infektionen kan påvisas nu men att man inte kunnat se det tidigare.
   - Det är viktigt att även du som har vaccinerat dig mot HPV går på cellprovskontroll varje gång du blir kallad. Vaccin och kondom ger inte ett heltäckande skydd mot livmoderhalscancer. Vaccin mot HPV är ett komplement till screeningprogrammet.

6. Om provsvar med HPV
   - Det är bara om det finns humant papillomvirus av högrisktyp som cellförändringar kan vara farliga och utvecklas till livmoderhalscancer, så det är det man söker efter med HPV-analys.
   - Förekomst av HPV betyder att kvinnan har en ökad risk att utveckla cellförändringar.
   - Cellförändringar behöver inte utvecklas till cancer – för de allra flesta gör det inte det.

3.2 Målgrupper och ambassadörer

För information och kommunikation om screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer finns det två centrala målgrupper:

- I första hand kvinnor som deltar och som erbjuds att delta i screeningprogrammet, med särskilda budskap och informationsinsatser till kvinnor som inte deltar i screeningprogrammet och kvinnor vars cellprov innehåller HPV.
- I andra hand allmänhet, hälso- och sjukvårdspersonal och beslutsfattare.

Viktiga ambassadörer för att nå målgrupperna är:

- Hälso- och sjukvårdspersonal som kommer i kontakt med kvinnor inom screeningprogrammets målgrupp, främst barnmorskor och gynekologer.

3.3 Informations- och kommunikationskanaler

För att nå målgrupperna och möta olika informationsbehov behövs informationsinsatser i flera olika kanaler. De som är centrala för screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer listas nedan:

- **Kallelser och provsvar** ger för många den första informationen om cellprovtagning och är därefter en central kommunikationskanal. För att ge konsekvent information och jämlik vård är det viktigt att säkerställa att nationellt framtagna mallar för kallelse och provsvar används. Det har även påvisats i en randomiserad studie att den nationella kallelsen bidrar till ett högre deltagande i screeningen.
- **Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal** ger nödvändig kunskap om vilka förändringar som screeningprogrammet innebär och en gemensam strategi kring kommunikation med gemensamma begrepp och tydliga budskap.
- **Personliga möten och samtal** mellan hälso- och sjukvårdspersonal och de kvinnor som deltar och erbjuds att delta i screeningprogrammet är viktig. Det gäller både vid provtagning och i andra sammanhang där frågor kan komma på tal.
- **Telefonrådgivning** med möjlighet att även besvara frågor via e-post. För generella frågor och övergripande information om gynekologisk cellprovtagning och HPV, hjälp att förstå provsvar samt hänvisning till vart man kan vända sig för att boka om sin tid.
- **Informationsmaterial i tryckt form** bör tillhandahållas i mottagningens väntrum och kan även fungera som ett informationsstöd som hälso- och sjukvårdspersonal kan överlämna till kvinnor i samband med provtagning och frågor.
- **Informationsmaterial i digital form** bör även finnas som en del av den information som finns på 1177 Vårdguiden om gynekologiskt cellprov och HPV. Information i digital form kan med fördel även spridas i andra etablerade kanaler inom landsting och regioner som relaterar till ämnet, t.ex. på webbplatser och i sociala medier.
- **Brett riktad information** till allmänhet, hälso- och sjukvård och beslutsfattare om de förändringar som ingår i screeningprogrammet och dess förväntade effekter.

För att främja ett jämlikt deltagande bör även information som redan tidigare översatts till andra språk än svenska ses över och kompletteras.

3.4 Uppföljning

Följande uppföljning bör genomföras:

- Att säkerställa att täckningsgraden är likvärdig med eller högre än före 2015, främst för åldersgruppen över 30 år som erbjuds HPV-analys. Uppgifter om täckningsgrad redovisas sedan tidigare i *Öppna jämförelser*.
- Att medarbetare vid berörda verksamheter inom hälso- och sjukvården har fått information och utbildning om förändring och budskap – t.ex. genom spridning av vårdprogrammet.
- Att baspaket med informationsmaterial har erbjudits barnmorskemottagningar i samtliga landsting/regioner. Tryckta exemplar eller för nedladdning eller beställning.
- Att nationellt framtagna mallar för kallelse och provsvar finns tillgängliga digitalt för hälso- och vårdpersonal tillsammans med vanliga frågor och svar.
- Att patientinformation som gjorts tillgänglig via webbplatsen 1177 Vårdguiden löpande uppdaterats i enlighet med vårdprogrammet och i samråd med medicinsk granskare för att säkerställa aktualitet och tillförlitlighet.
- Att landstinget erbjuder särskilt anpassad telefonrådgivning, antingen lokalt eller samordnat.
- Att kvalitetsuppföljning av telefonrådgivning och e-postrådgivning sker.
- Följs upp både med avseende på kvalitet och tillgänglighet med loggning av frågor och mätning av svarstider. Kvinnan bör även ges möjlighet att ge sitt omdöme efter samtalet/mailet, i den telefontjänst och mailtjänst som används.
- Att löpande mäta hur nöjda screeningdeltagarna är. Det finns en nationell enkät framtagen för deltagare i cellprovskontroll som inte använts i full skala ännu – ”Var du nöjd?”[55]. Deltagare fyller i den direkt på plats, via pappersblankett eller digitalt t.ex. via läsplatta. Mätning under 1–3 månader/år beroende på mottagningens storlek, förslagsvis under perioden september till november.

4. Ansvarsfördelning

Regionala cancercentrum i samverkan

- Samordning av nationellt/landstingsgemensamt framtaget informationsmaterial och underlaget till kommunikationsplan.

Nationell samordning mellan sjukvårdshuvudmännen

- Samordning av gemensamt framtagna mallar (inklusive text och layout för kallelser och svarsbrev), informationsmaterial och kommunikationsplan. Övergripande ansvar för förvaltning och utveckling av gemensamt framtagna mallar, informationsmaterial och kommunikationsplan samt samordning och spridning av regionala insatser är en förutsättning för att kunna upprätthålla en nationellt samstämmig och tydlig kommunikation om screeningprogrammet. Detta arbete bör involvera personer med regionala och lokala engagemang i kommunikations- och utbildningsfrågor samt någon form av fokusgrupp med kvinnor.
- Uppdatering av informationsmaterial samt underlag för kommunikationsplan i samband med revidering av vårdprogrammet.

[55] Enkäten är framtagen och prövad som pilot av Expertgruppen för cervixcancerprevention och Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention.

- Säkra uppdaterat rådgivningsstöd för telefonrådgivning. och ev. samordning av telefonrådgivning.
- Ansvar för uppföljning.

Landstingsnivå

- Landstingens screeningorganisation ansvarar för kommunikation och utbildning om screening som skydd mot och för tidig upptäckt av livmoderhalscancer. Gemensamt framtaget material bör användas i första hand.

5. Referenser

Socialstyrelsens rekommendationer: *Screening för Livmoderhalscancer. Rekommendation och bedömningsunderlag.*
http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19873/2015-6-39.pdf

Rapport om randomiserad studie: *Effekten på deltagarfrekvens av SKL:s mall för kallelse till gynekologisk cellprovtagning.*
http://www.cancercentrum.se/globalassets/om-rcc/samverkan/kalender-o-nyheter/rapport-deltagande-relaterat-till-skls-nya-kallelsebrev.pdf

BILAGA 9

Utbildning av nyckelgrupper inom gynekologisk cellprovskontroll

Vårdprogrammet identifierar några nyckelgrupper inom gynekologisk cellprovskontroll och lyfter fram både behov av grundläggande kompetens och särskilda krav som Socialstyrelsens rekommendationer och detta vårdprogram ställer på professionerna. Även för professioner som inte har varit föremål för dessa särskilda överväganden kommer det att finnas behov av speciella utbildningsinsatser när vårdprogrammet införs, t.ex. virologer, cytologer, patologer och biomedicinska analytiker. I denna bilaga anges vilka utbildningsinsatser som bedöms behövas för att berörda yrkesgrupper ska kunna följa rekommendationerna i vårdprogrammet. Målgruppen för dokumentet är utbildningsansvariga i såväl grund- som fortbildning.

1. Utbildning av barnmorskor inom mödrahälsovården samt barnmorskor/sjuksköterskor vid gynekologmottagning

Rekommendationer

- Barnmorskor som arbetar med gynekologisk cellprovtagning bör ha grundläggande kompetens inom området och erbjudas handledning i provtagning innan de självständigt tar prover.
- Utbildningsinsatser bör genomföras innan primär HPV-screening införs.
- Nationellt framtaget utbildningsmaterial bör användas vid fortbildning för provtagande barnmorskor inom mödrahälsovården.
- Provtagare bör få regelbunden återkoppling om provkvalitet, antal tagna prover och andel avvikande prover.

1.1 Bakgrund

Barnmorskor har en unik och avgörande roll i att förebygga cervixcancer i Sverige. Till skillnad från i stort sett alla länder med screeningprogram är det i Sverige barnmorskor som tar cellproverna i screeningen och har den direkta kontakten med kvinnorna. Att ta bra prover, ge bra bemötande och kunna informera sakligt och lyhört samt svara på frågor kring cellprovtagning är en väsentlig arbetsuppgift för barnmorskorna inom mödrahälsovården (1). Barnmorskorna inom mödrahälsovården i Sverige är i kraft av kunskap och erfarenhet en stor resurs för folkbildning inom cervixcancerpreventionen och avgörande för det förtroende som verksamheten som helhet har och får.

När screeningprogrammen i Sveriges landsting etablerades under 60- och 70-talen gjordes på många ställen gedigna satsningar på att ge barnmorskor den utbildning som krävdes för uppgiften. Numera förefaller dessa viktiga frågor ha fått en undanskymd roll vid flera grundutbildningar i landet och målbeskrivningarna vid de 13 lärosätena varierar kraftigt. En aktuell kartläggning påvisar stora variationer i antalet undervisningstimmar inom området. Det är önskvärt att barnmorske-utbildningarna ser över sitt kursinnehåll och vid behov moderniserar detta för att kunna möta de krav den kvinnliga befolkningen har rätt att ställa på verksamheten och den legitimerade provtagaren.

1.2 Grundläggande krav

Barnmorskor som arbetar inom cellprovtagning inom mödrahälsovården bör ha följande grundläggande kompetens. Dysplasibarnmorskorna behöver också detta, men bör dessutom i högre grad behärska utredning och behandling av cellförändringar.

1.2.1 Kunskapsmål

Barnmorskan bör kunna

- förstå principerna för screening och applicera dem på gynekologisk cellprovskontroll
- beskriva riskfaktorer för uppkomst av cervixcancer
- redogöra för symtom på cervixcancer
- förklara förekomst av hrHPV i olika åldrar samt spridning och överföring av infektion
- förstå naturalförlopp av infektion med hrHPV och kunna förklara betydelsen av utläkning och progress
- redogöra för uppkomst och utveckling av cellförändringar, cytologiska och histopatologiska
- beskriva tranformationszonens uppkomst och utveckling i olika åldrar av kvinnans liv samt betydelsen för provtagning
- värdera variationer av livmodertappens normala utseende samt avvikelser som ger anledning att misstänka sjuklig process
- förklara översiktligt åtgärder vid avvikande prover – exspektans eller behandling
- förklara behovet av långtidsuppföljning av kvinnor som behandlats för cellförändringar
- beskriva vaccination mot HPV och dess effekter
- ha kunskap om och kunna förhålla sig till kvinnors olika sätt att reagera vid gynekologisk undersökning och vid besked om avvikande provsvar mot bakgrund av t.ex. kultur, tradition och tidigare upplevelser.

Dysplasibarnmorskan bör dessutom kunna

- förstå och beskriva utredningsgång vid avvikande prover
- förstå och beskriva behandling av dysplasi och uppföljning därefter
- redogöra för vårdprogrammet och vara väl förtrogen med den lokala kommunikationsplanen eller det nationella underlaget till kommunikationsplan.

1.2.2 Utförande

Barnmorskan bör kunna

- utföra gynekologisk spekulumundersökning för provtagning

- utföra fullständig provtagning vid olika utseende och tillgänglighet av portio och transformationszonen
- hantera provmaterialet korrekt
- ge motiverande, lyhörd och stödjande information samt föra samtal om cellprovtagning och betydelsen av avvikande cellprov, såväl avvikande cytologisk analys som förekomst av HPV
- identifiera kvinnor med särskilda behov av information och samtal p.g.a. intellektuell funktionsnedsättning, språksvårigheter eller annan bakgrund.

1.3 Fortbildning av barnmorskor inom mödrahälsovården

Barnmorskan behöver handledning innan hen regelmässigt självständigt tar prover. Barnmorskan bör ha en utsedd handledare och bör ha tagit minst 20 prover med handledning vid provtagningen. Barnmorskan bör föra protokoll över provtagningarna och tillsammans med handledaren kritiskt värdera och diskutera vad som fungerat bra och vad som fungerat mindre bra. En barnmorska som tar cellprover behöver ha de kunskaper och färdigheter som bör ges barnmorskestuderanden enligt ovan. Barnmorskan bör dessutom behärska de delar av vårdprogrammet som berör screening och känna till huvuddragen i de delar av vårdprogrammet som berör utredning av avvikande prov.

Barnmorskor bör regelmässigt få feedback om provkvalitet, antal prover och avvikande provsvar. De bör också få ta del av resultat från enkätundersökningar om hur kvinnor upplevde besöket samt kontinuerlig uppdatering av kunskap och nyheter inom cervixcancerprevention. Alla provtagande barnmorskor bör delta i någon vidareutbildning varje år. Detta kan göras inom ramen för reguljära barnmorsketträffar och kompletteras med fördel med skriftlig information inom landstinget eller regionen.

Inom områden där utbildning om cervixcancerprevention, undersöknings- och provtagningsteknik har varit eftersatt är det viktigt att kartlägga utbildningsbehovet och genomföra särskilda insatser.

1.4 Särskilda insatser inför det nya screeningprogrammet

Det nya screeningprogrammet kommer att ställa barnmorskan delvis inför nya uppgifter och frågeställningar. Hen kommer att möta kvinnor som blir bekymrade och oroade av besked om HPV-förekomst och behöver ha kunskaper i hur man kommunicerar med dessa kvinnor. Barnmorskan ska kunna känna sig trygg i sin kunskap och förmedla denna på ett respektfullt, lyhört och förtroendeingivande sätt. Hen bör vara väl förtrogen med huvudbudskapen i den lokala kommunikationsplanen, eller med det nationella underlaget till kommunikationsplan, och vara beredd att möta kvinnornas frågor och oro. Hen bör också vara väl förtrogen med det publika informationsmaterialet till kvinnorna på 1177 Vårdguiden och annat material. Detta kräver särskilda utbildningsinsatser vid introduktionen av vårdprogrammet.

1.5 Genomförande av utbildningsinsatser

1.5.1 Nationellt

Ett nationellt utbildningsmaterial om cervixcancerprevention och HPV-baserad screening bör tas fram. Utbildning med stöd av detta material bör lokalt erbjudas alla landets barnmorskor inom

mödrahälsovården i samband med introduktionen av screeningprogrammet. Materialet ska också erbjudas landets barnmorske-utbildningar för att kunna användas i grundutbildningen.

1.5.2 Regionalt

Regionala utbildningstillfällen för barnmorskor kan övervägas där så är möjligt eller lämpligt. Regionala cancercentrum (RCC) kan här ha en roll som initiativtagare eller organisatörer i samarbete med landstingens mödrahälsovårds-överläkare och samordningsbarnmorskor.

1.5.3 Lokalt

Ansvaret för barnmorskors fortbildning och särskilda insatser vid introduktionen av det nya screeningprogrammet ligger på de enskilda landstingen. I alla landsting finns kunskap och resurser för utbildning inom mödrahälsovården, kvinnosjukvården och laboratorieverksamheten.

2. Utbildning av cytodiagnostiker

Rekommendationer

- Vid införandet av vårdprogrammet, bör verksamheterna genomföra särskilda utbildningsinsatser för att undvika och förebygga diagnosglidning vid cytologiskt triage av HPV-positiva kvinnor.
- Det lokala behovet av fortbildning för cytodiagnostiker bör inventeras och insatser övervägas.

2.1 Bakgrund

Gynekologisk cellprovskontroll har funnits i Sverige sedan 1960-talet. Det tidiga behovet av utbildad personal möttes initialt genom att skicka medicinsk och teknisk personal till USA på 1950-talet.

Utbildningen fortsatte i Sverige på Sabbatsbergs sjukhus fram till 1980-talet när det bedömdes att utbildningsbehovet var mättat och kursen lades ned. Senare konstaterades att det skulle finnas ett behov av fler cytodiagnostiker när de stora skaror som var födda på 1940-talet och 1950-talet skulle börja gå i pension.

Karolinska Institutet startade den första magisterutbildningen i diagnostisk cytologi 2003. Då fanns det 246 medlemmar i Riksföreningen för Klinisk Cytologi (RfKC – nu Sveriges Cytodiagnostiker). Ett program hade då påbörjats i Malmö men lades ned ett par år senare på grund av för litet underlag. Utbildningen i diagnostisk cytologi vid KI har legat nere en tid, men återupptogs hösten 2016.

Medlemsantalet i RfKC har minskat till 196 under 2013, främst på grund av pensionsavgångar. Men många cytodiagnostiker är under 40 år, vilket innebär att tillgången på diagnostiker skulle kunna vara tryggad för överskådlig tid, när behovet av cervixcytologi med det nya screeningprogrammet beräknas minska med ca 60 %. Tillgången är dock ojämnt fördelad över landet och flera landsting kan fortsätta ha problem med rekrytering om nuvarande laboratoriestruktur behålls.

Rollen som cytodiagnostiker kommer sannolikt att förändras under de närmaste åren då antalet gynekologiska cytologprover kommer att minska. Cytologi kommer fortfarande att ha en

avgörande roll i programmet som primär metod för screening av kvinnor under 30 års ålder och som triage vid HPV-positivt provsvar. Det är utomordentligt viktigt att cytodiagnostikernas kompetens fortsätter att vara hög.

2.2 Särskilda utmaningar i det nya vårdprogrammet

- Cytologiskt triage av prov från kvinna som är HPV-positiv. Det finns risk för överdiagnostik av fr.a. lättare morfologiska förändringar när cytodiagnostikern vet att kvinnan är HPV-positiv. Detta kan få negativa effekter för kvinnorna och allvarliga effekter på belastningen av kolposkopiverksamheten och generera mer prover till laboratorierna.
- Ny nationell nomenklatur. Vårdprogrammet föreslår införandet av en tudelad klassifikation för skivepitelatypier: LSILcyt och HSILcyt.

Minskningen av antalet cervixcytologiska analyser kan ge utrymme för mer fokus på vidareutbildning och kvalitetssäkring. För att behålla både kunskap och kompetens inom cervixcytologi, behövs kontinuerlig möjlighet att fördjupa sig i morfologin. Detta kan göras genom att cytodiagnostiker a) aktivt gör bedömningar av cellprover dagligen, b) deltar i kvalitetsarbete, c) är med i utbytesprogram mellan olika cytologilaboratorier, d) deltar i externa kvalitetssäkringsprogram, e) deltar i cytologiska workshops.

Att delta i multidisciplinära konferenser, interna redovisningsmöten, studiebesök på barnmorskemottagning och kolposkopimottagning samt auskultation med utbildningsmoment på universitetslaboratorium är andra aktiviteter som kan ge perspektiv på verksamheten och höja kompetensen.

2.2.1 Lokala insatser

Ackrediterade cytologilaboratorier har ett ansvar för att utföra interna kvalitetskontroller årligen och utföra en åtgärdsplan om det finns lokala avvikelser. Cytodiagnostiker bör uppmuntras att vara aktiva i kvalitetsarbete och uppföljning, till exempel redovisning av externa kvalitetssäkringsresultat och genomgång av rapporter från NKCx. Diagnosprofiler för enskilda diagnostiker möjliggör att särskilda utbildningsinsatser kan göras om enstaka diagnostiker faller utanför ramarna i diagnostiken. ”Kompetens är en färskvara” men genom vidareutbildning kan kunskap om nya metoder i alla vårdspecialiteter hållas uppdaterade. Utbildningsinsatser finns i olika former, kurser, konferenser och diverse sätt att studera själv, t.ex. skriva artiklar och genomföra vetenskapliga presentationer som arbetsgivaren kan uppmuntra lokalt. Cytodiagnostiker kan också vara aktiva i kontinuerlig kompetensutveckling som till exempel att vara med i Continuing Professional Development (CPD) eller Continuing Medical Education (CME) hos internationella organisatörer som QUATE (Quality Assurance, Training and Examinations) eller IAC (International Academy of Cytology) där man utbildar och certifierar cytodiagnostiker. Regelbundet deltagande i multidisciplinära konferenser lokalt bör också uppmuntras.

2.2.2 Regionala insatser

Workshops eller diagnostikmöten bör arrangeras och ha rollen att ”kalibrera” cytodiagnostikernas förmåga att göra bedömningar baserat enbart på de cytologiska kriterierna, för att motverka risker för diagnosglidning. Arrangör för sådana möten kan vara Equalis i samarbete med universitetsklinikerna.

Ett utbytesprogram för cytodiagnostiker skulle kunna upprättas nationellt eller regionalt, där de byter tjänstgöring med varandra under ett par veckor.

2.2.3 Nationella insatser

Equalis utför extern kvalitetssäkring för laboratoriemedicin i samarbete med KVAST-gruppen för exfoliativ cytologi. Dess externa kvalitetssäkringsprogram har ett utbildande syfte, bidrar till nationell normering av diagnostik och har betydelse i jämförelse av laboratoriernas prestanda. Ett nationellt årligt möte kan arrangeras för kvalitetsansvariga vid varje laboratorium med bl.a. genomgång av senaste kvalitetsutskick. Detta kan ge underlag för lokala möten och feedback kring utskick. Deltagande i återkommande nationella möten, exempelvis professionens vårmöten bör uppmuntras.

3. Utbildning av kolposkopister

Rekommendationer

- Verksamheterna bör försäkra sig om att de gynekologer som utreder avvikande cellprover uppfyller vårdprogrammets minimikrav för kolposkopister.
- I samband med införandet av detta vårdprogram bör dysplasiansvariga i landstingen samla landstingets eller regionens kolposkopister och dysplasibarnmorskor/-sköterskor för utbildning i vårdprogrammets rekommendationer.

3.1 Bakgrund

Kolposkopi har haft en ojämn historia i Sverige. Redan tidigt under 1980-talet hölls utbildningar i kolposkopi och intresserade gynekologer kunde redan då också ta till sig ny kunskap om naturalförlopp och inte minst med upptäckten av humant papillomvirus (HPV) som orsak till cancer och cellförändringar. Men samtidigt, ända fram till 1990-talet, behandlades kvinnor med konisering enbart utifrån fynden vid cellprovskontroll i stora delar av landet. Detta ledde främst till överbehandling men troligen också en viss underbehandling. Behandlingar utfördes ofta av de minst erfarna läkarna och bedömningarna och ingreppen ansågs vara relativt enkla. Ingen kvalitetskontroll fanns.

Kolposkopisk kunskap har systematiserats och exempelvis scoringsystem har underlättat utbildning. Med kolposkopi (av kolpos = *gr.* slida, skopus = *gr.* betrakta) menas dels den direkta visuella analysen av cervix hos kvinnor med avvikande screeningprover, men också kunskapen kring utredning, handläggning och värdering av provsvar utifrån vårdprogram, evidens, anamnes och patientönskemål. Alla kolposkopister utför inte den kirurgiska behandlingen av dysplasi men utbildningen av kolposkopister bör innehålla också dessa moment.

Kolposkopi har blivit en relativ specialiserad verksamhet med tydliga professionella krav. Dessa har sitt ursprung i kunskap om risker både vid överbehandling och underbehandling samt behovet av att rationellt och patientsäkert hantera växande volymer av kvinnor med avvikelser.

För närvarande erbjuds kolposkopiutbildning i Sverige i form av tredagarskurser som ingår i SFOG:s program för vidareutbildning av specialister i gynekologi och obstetrik. Flera sådana kurser hålls per år av olika centra. Dessa är numera endast öppna för specialister. Särskilda kurser för ST-läkare har tidigare hållits och bör återupptas för att tillgodose framtida behov av kolposkopister. Motsvarande utbildning av kolposkopister kan också ske utomlands.

Även om grundläggande kunskaper i klinisk kolposkopi har bestående värde har utvecklingen inom området varit mycket snabb. Framför allt handläggningen med ny kunskap om HPV-testning, cytologprovsanamnes och mer komplicerade vårdprogram är mer komplex och kräver en professionalisering.

Detta vårdprogram ställer några begränsade minimikrav på gynekologer som ska utreda och behandla kvinnor med avvikande cellprover (kolposkopister):

- Undersöka minst 50 kvinnor med avvikande cellprover under ett år.
- Ha gått en kurs enligt ovan.
- För att behandla dysplasi, utföra minst 25 behandlingar per år.

Någon formell licensiering med examination föreslås inte i detta vårdprogram, men dessa miniminivåer bör följas upp i kvalitetsregistret. På sikt bör en licensiering av kolposkopister införas.

Vårdprogrammet rekommenderar att nuvarande grundläggande utbildningsstruktur behålls och utförs med gemensamma utbildningsmål.

3.2 Kunskapsmål för kolposkopistutbildning

3.2.1 Teoretisk förståelse av den dysplastiska processen

Kolposkopisten ska kunna

- beskriva och förklara utvecklingen av precancerösa förändringar
- förstå alla kliniskt relevanta aspekter av HPV i transformationszonen: transmission, naturalförlopp, spontanläkning, progress, proliferation, integration i genomet, cellreglering
- beskriva uppdelningen av HPV i olika typer och typspecifika egenskaper
- beskriva och förklara nomenklaturen för atypiska cellprover och histopatologi.

3.2.2 Analysera data och kommunicera

Kolposkopisten ska kunna

- tillgodogöra sig och tolka patientens dysplasi- och screeninganamnes
- kommunicera med patienten på ett tydligt och inkännande sätt om hennes cellprovsavvikelser och föreslå vidare handläggning
- behärska det nationella vårdprogrammet och kunna göra kliniskt och vetenskapligt väl förankrade bedömningar om handläggning av patienten utifrån detta och dess lokala tillämpningar
- självständigt handlägga kombinationer av avvikelser, fynd och bakgrundsfaktorer som inte är beskrivet i vårdprogrammet.

3.2.3 Färdigheter i kolposkopi

Kolposkopisten ska kunna

- hantera och justera kolposkop, kringutrustning och instrument
- avgöra om kolposkopin är fullständig och värdera och klassificera transformationszonen
- utföra undersökning med koksalt, ättika och jod samt använda grönfilter
- undersöka vagina med jod och ättika och utesluta eller värdera dysplastiska lesioner

- identifiera och beskriva körtelepitel, moget skivepitel, metaplasi, kongenital transformationszon, atrofiskt skivepitel och benigna graviditetsrelaterade förändringar
- *identifiera, känna igen och klassificera låggradiga kolposkopiska förändringar, höggradiga förändringar, misstanke om mikroinvasion och invasion
- *tillämpa och behärska scoringsystemet Swedescore
- tillämpa och behärska kolposkopisk klassifikation enligt IFCPC (International federation for colposcopy and cervical pathology).

3.2.4 Färdigheter i biopsitagning

Kolposkopisten ska kunna

- avgöra var biopsi ska tas
- avgöra när biopsi ska tas
- behärska att ta biopsier från olika patienter med olika typer av cervix, transformationszoner och lesioner.

3.2.5 Färdigheter i excisionsbehandling

Kolposkopisten ska kunna

- behärska aktuell anestesimetod (företrädesvis lokalanestesi) och dess förutsättningar och begränsningar för ingreppet
- vara väl förtrogen med de fysikaliska förutsättningarna och effekterna av den metod man använder (slyngexcision, nåldiatermi, laserexcision etc.)
- behärska säkerhetsaspekter med behandlingen
- efter erforderlig handledning självständigt utföra ingrepp på olika typer av cervix med olika transformationszoner och lesioner
- hantera komplikationer som kan uppträda per- och postoperativt (blödning m.m.).

Punkter med asterisk (*) kan följas upp i kvalitetsregister.

3.3 Särskilda utmaningar i det nya vårdprogrammet

Socialstyrelsens screeningprogram beräknas medföra en volymökning av antalet kolposkopier med ca 20 %. Detta innebär att behovet av utbildade kolposkopister ökar, troligen i motsvarande grad. När det gäller den grundläggande utbildningen beräknas dagens insatser vara tillräckliga.

Vårdprogrammet har en större betoning på återhållsamhet med behandlingar. Det ökar samtidigt kraven på exspektans och uppföljning, samtidigt som patienter inte får hamna i en ändlös rad kolposkopikontroller. Adekvat delegering till provtagning hos dysplasibarnmorska/dysplasisköterska, liksom remiss till kontrollfil och att släppa patienter åter till screening, blir väsentliga steg för att motverka detta.

Vårdprogrammet rekommenderar att multidisciplinära konferenser kring dysplasifall hålls. I synnerhet i områden där kolposkopimottagningar ligger utanför sjukhusen ställer detta en del logistiska krav.

3.4 Särskilda utbildningsinsatser

I samband med införandet av vårdprogrammet bör dysplasiansvariga i varje landsting samla landstingets eller regionens kolposkopister och dysplasibarnmorskor/-sköterskor till en utbildningsdag och gå igenom rekommendationerna. Detta bör följas av årliga möten av kolposkopister och dysplasibarnmorskor/-sköterskor med genomgång av patientfall, lokal audit och uppföljning av kvalitetsregisterstatistik

Referenser

1.Mödrahälsovård, Sexuell och reproduktiv hälsa ARG-rapport 59 SFOG 2008

BILAGA 10

Förteckning Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer cervixscreening

Dessa indikatorer ingår i Socialstyrelsens rekommendationer och täcker väsentliga apsekter av detta vårdprogram:

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

För beskrivning av indikatorerna, se http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/screening-livmoderhalscancer-indikatorer-bilaga.pdf

Nationella kvalitetsindikatorer för cervixscreeningprogrammet

Dessa variabler antogs av NACx 2012 och är här uppdaterade med vårdprogrammets nomenklatur. Några behöver justeras med avseende på åldersintervall etc, men beslut har ännu

inte tagits. Utgångspunkten har varit att variablerna ska täcka alla delar av vårdkedjan och vara betydelsefulla för kvaliteten i verksamheten, evidensbaserade och rimligt enkla att mäta. Redan idag finns nationella data att tillgå för några variabler. Typ av mått är antingen processmått (P) eller strukturmått (S).

Process- (P) och strukturmått (S). Obs! Tabellen sträcker sig över flera sidor.

Område	Variabel	Typ av mått	Mätmetod	Anmärkning	Målnivå
Kallelse	Fler språk tillgängliga i kallelsen	S	Enkät		Ja
	Andel kvinnor aktuella för kallelse som får kallelse	P	Kvalitets-register	Första mätpunkt är 24 år. Övre mätgräns är 50 år. Mäts som andel kvinnor som inbjuds ≥ 3 år efter föregående cellprov. Variationsintervall +/- 3 mån.	100 %. Pilotunder-sökning görs.
Del-tagande	Bestämd tidpunkt erbjuds i kallelsen	S	Enkät		Ja: >90% av kvin-norna får en förbokad fast tid
	Webbombokning till bestämd tidpunkt	S	Enkät	Provtagning vid specificerat datum och tidpunkt ska erbjudas.	Ja
	Enkel webb-ombokning med engångskod som fås med inbjudan	S	Enkät		Ja
	Påminnelse (kallelse) varje år	S	Enkät		Ja

Område	Variabel	Typ av mått	Mätmetod	Anmärkning	Målnivå
Del-tagande, forts.	Deltagande efter kallelse	P	Kvalitets-register	Deltagande efter kallelse (tidigare benämnt hörsamhet) ska beräknas som antalet kvinnor som tagit cellprov inom 90 dagar efter att kallelsen sänts ut, delat med antalet kallade kvinnor under ett kalenderår. Kallelse-data ska rensas för påminnelser/ om-kallelser av de som kallats de senaste 3 resp. 5 åren innan beräkning av detta mått.	Ingen målnivå beslutad
	Täckningsgrad	P	Kvalitets-register	Täckningsgrad för landsting, kommuner och församlingar ska mätas som ett sammanvägt mått hos kvinnor 23–60 år, och bygga på 3,5 års intervall 23–50 år, och 5,5 års intervall 50–60 år. Beräkningen görs som prevalensmått utifrån faktisk befolkning inom området vid ett givet årsskifte. Redovisas för landet, landsting och per åldersklass.	85 %
	Andel prover tagna inom organiserad screening	P	Kvalitets-register	Beräknas utifrån remisstyp.	Ingen målnivå beslutad

Område	Variabel	Typ av mått	Mätmetod	Anmärkning	Målnivå
Särskilda grupper	Rutin för skyddad identitet	S	Enkät	Blir kvinnor med skyddad identitet erbjudna prov vid rätt tillfälle?	Ja
	Tillgänglighet för rullstolsburna	S	Enkät	Finns identifierade mottagningar i landstinget dit rullstolsburna kvinnor kan hänvisas?	Ja
	Rutin för gallring av hysterektomerade	S	Enkät	Finns rutin för gallring av kvinnor som opererar bort hela livmoder? Finns rutin för att gallra ut kvinnor som tidigare opererats?	Ja
Provtagning	Bemötande, upplevelse	P	Enkät	Enkät framtagen.	Pilottestas
	Endocervikala celler saknas	P	Kvalitets-register	Mått på provtagningskvalitet indikerar att provet tagits från transformations-zon.	Ingen målnivå beslutad

Område	Variabel	Typ av mått	Mätmetod	Anmärkning	Målnivå
Laboratorier	Ackreditering?	S		Är laboratoriet ackrediterat vid SWEDAC?	Ja
	Diagnostiken följer nationell nomenklatur i enlighet med det nationella vårdprogrammet	S	Kvalitets-register		Ja
	Tid till svar	P		Screeningprover samt triage-tester. Dagar från prov-tagning till provsvar skickas ut från lab. edianvärde och målvärde redovisas.	90 % ≤ 28 dagar
	Diagnostisk profil	P		Endast screeningprover. Vid svar med flera diagnoser räknas “värsta” diagnosen. Andel avvikelser (100 minus andel benigna prover) redovisas totalt och per åldersklass	-
	Histopatologi inom 12 mån. efter höggradiga cellförändringar	P	Kvalitets-register	För alla cytologprov redovisas i korstabell andelen som har histopatologiskt prov från cervix inom 12 mån. samt diagnos vid PAD. Dessutom redovisas fördelning av diagnoser i PAD begränsat till de prov som är uppföljda med PAD.	-
	Andel ASCUS/LSILcyt som följts upp med HPV-test	P	Kvalitets-register		-

Område	Variabel	Typ av mått	Mätmetod	Anmärkning	Målnivå
Kolposkopisk utredning	Andel excisionsbehandlingar utan dysplasi (koner)	P	Kvalitetsregister	Redovisas som 1) benigna excisionsbehandlingar hos alla samt 2) benigna excisionsbehandlingar hos kvinnor < 40 år	1) ≤ 15 % 2) ≤ 10 %
	Andel koner med HSIL/AIS i PAD	P		Redovisas som 1) excisionsbehandlingar hos alla samt 2) excisionsbehandlingar hos kvinnor < 40 år.	1) - 2) ≥ 75 %
Behandlingsresultat	Re-behandlingar inom ett år	P	Kvalitetsregister	Ny behandling inom ett år efter behandling för dysplasi.	≤ 5 %
	Negativa re-resektionsbehandlingar	P	Kvalitetsregister		-
Uppföljning efter behandling	Uppföljningssystem ≥ 25 år	S	Enkät	Kontrollfil eller motsvarande system?	Ja
	Uppföljningssystem > 64 år	S	Enkät	Kontrollfil eller motsvarande system?	Ja
Övergripande programkvalitet	Andel ASCUS/LSILcyt som följts upp inom 6 mån.	P	Kvalitetsregister	Cellprover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år. Neg. HPV-test, nytt cellprov, PAD och/eller kolposkopi räknas som uppföljning. Kolposkopi utan morfologi behöver registreras separat.	≥ 90 %
	Andel höggradigt avvikande cellprov-er (HSILcyt, körtelatypi, AIS, atypi av oklart ursprung) som följts upp med histopatologi inom 3 mån.	P	Kvalitetsregister	Cellprover tagna 1/7 året innan till 30/6 aktuellt år. PAD räknas som uppföljning.	≥ 90 %

BILAGA 11

Underlag för samordning och nivåstrukturering

De nya nationella rekommendationerna innebär en mer komplex screeningprocess än tidigare, och det förutsätter ett nationellt vårdprogram som detta. Ansvaret för att genomföra screeningprogrammet ligger enligt hälso- och sjukvårdslagen på landstingen. Verksamheten är komplex och spänner vanligen över flera verksamhetsområden. Varje landsting bör ha en processledare med ansvar för att ha överblick över kvalitetsuppgifter i varje led och ge återkoppling till vårdkedjan om utveckling och förbättringsbehov.

I vårdkedjan ingår flera komponenter: laboratorier som utför HPV-analys och cytologisk analys samt histopatologisk diagnostik, gynekologiska mottagningar som utför kolposkopier, vävnadsprovtagningar och behandlingar, enheter som utfärdar kallelser, provtagningsenheter (barnmorskemottagningar).

För flera av dessa verksamheter är samordning inom landstinget eller på regional eller nationell nivå önskvärd. Detta kan i många fall ske genom överenskommelser inom och mellan landsting och regioner, men i vissa avseenden kan det falla inom ramen för nivåstrukturering. Exempelvis förväntas cytologivolymerna minska och kan behöva koncentreras på färre laboratorier, liksom en del andra laboratoriefunktioner med höga kvalitetskrav samt biobankning.

Kolposkopisk bedömning och behandling av ovanliga dysplasirelaterade problem bör samlas på ett fåtal erfarna läkare med särskild kompetens inom landsting eller region. Exempel på det är cellförändringar under graviditet, immunsuppression och handläggning av körtelcellsdysplasi. En sådan samordning utesluter inte att den lokalt dysplasiansvariga läkaren bidrar till utredningen, kompletterar uppgifter och håller kontakt med patienten på hemmaplan.

Förbättringsåtgärder behöver implementeras samordnat och strukturerat inom och mellan regionerna, inte minst då det kan vara svårt att ändra på inarbetade rutiner i den egna organisationen om det finns återkommande svagheter.

I denna bilaga sammanfattar Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention vårdprogrammets förslag på lokala, regionala och nationella åtgärder. Förslagen är riktade till ett flertal aktörer.

På nationell nivå:

- Utifrån det nationella underlaget till kommunikationsplan ta fram, förvalta och utveckla ett nationellt informationsmaterial (inklusive text och layout för kallelser och svarsbrev). Detta arbete bör involvera personer med regionala och lokala engagemang i kommunikations- och utbildningsfrågor.
- Skapa nationellt samordnade utbildningsunderlag.
- Nationellt samordna IT-system för screeningprogrammet.
  - Kvinnor flyttar och har rätt att bli provtagna var som helst i landet. Därför bör IT-stöd för differentierade kallelser, svarshantering av cytologi och HPV-analyser, kontrollfiler och kvalitetsrapportering samverka nationellt. Framför allt behöver kvinnor som ingår i kontrollfil och vars provtagning ska hanteras särskilt inte behöva utsätta sig för en medicinsk risk genom att flytta.
- Ta ställning till förbättringsåtgärder i programmet genom att nationellt presentera och diskutera evidensbasen. Evidensen kommer bland annat från Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx), som årligen analyserar programmets effekt, biverkningar och resursförbrukning samt tar fram de kvalitetsindikatorer som Socialstyrelsen och NACx fastställt.
- Bedöma om det behövs en uppdatering av det nationella vårdprogrammet och i sådana fall ta initiativ till en sådan revidering.
- Nationellt samordna klinisk forskning om cervixcancerprevention i Sverige.
- Säkra uppdaterat rådgivningsstöd för telefonrådgivning genom 1177 Vårdguiden.
- Nationell samordning av telefonrådgivning, främst för kvinnor som fått svar att de är HPV-positiva utan cytologisk förändring och som inte blir kallade till någon mottagning närmaste tre åren.

Alla ovanstående arbetsuppgifter kan inte utföras av NACx, då detta är en arbetsgrupp. Bedömningen är att det behövs en samordnad insats av sjukvårdshuvudmännen.

På regional nivå:

- Varje sjukvårdsregion har och bör fortsatt ha en processledare för cervixcancerprevention som är utsedd av Regionalt cancercentrum (RCC).
- De regionala processledarna samverkar i en nationell arbetsgrupp (NACx) som arbetar på uppdrag av och rapporterar till Regionala cancercentrum i samverkan. Till gruppen är representanter för det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx) adjungerade. NACx har utarbetat det nationella vårdprogrammet för cervixcancerprevention på basis av Socialstyrelsens rekommendationer 2015.

På landstingsnivå:

- Använda nationellt framtaget material och nationellt samordnade utbildningar och informationsinsatser. Landstingen ansvarar för kommunikation och utbildning om screening som skydd mot och för tidig upptäckt av cervixcancer.
- Tillsätta processledare för att åstadkomma samordning och överblick av verksamheten.

Nya förslag i vårdprogrammet som leder till behov av samordning och organisering

Åtgärd	Kap.	Föreslagen organisationsnivå
Provtagning utomlänskvinnor enligt patientlagen	7	Nationellt initiativ via sammanhållen journalföring, patientöversikt
Kallelse, utformning	8	Nationell
Inhämta samtycke för sammanhållen journalföring	8, 10	Landsting, med nationellt stöd
Data om hysterektomi	9	Nationell (kval.reg., gyn.op. INCA)
Utredning om nationellt kallelsesystem	10	Nationell
Identifiera områden med lågt deltagande	10	Nationellt kvalitesregister ger basinformation
Organisera uppringning av kvinnor som uteblivit under lång tid	10	Landsting
Utskick HPV-test till kvinnor som uteblivit under lång tid	10	Landsting
PREM-implementering (enkät till deltagande kvinnor)	11	Nationellt initiativ. Lokal implementering
Informationsmaterial, utbildningsmaterial, kommunikationsplan	21	Nationell
Telefonrådgivning	21	Landsting, kan samordnas nationellt
Introduktion av nytt vårdprogram	21	Landsting
HPV-analys	21	Ev. regionalisering
Cytologi, patologi	12	Ev. regionalisering
Biobankning	12	Ev. regionalisering
Provsvar och standardbrev – mallar	12	Nationellt
Körtelatypier	15	Klinik el. landsting
Multidisciplinära konferenser (MDK)	15, 16	Klinik/landsting (patologavdelning, kvinnoklinik)
Gravida	18	Landsting el. region
GvH, stamcellstransplanterade	18	Region
Komplicerade hivpatienter	18	Landsting

Kontrollfilerna (HPV16, HPV18, HPV non16/18. och efter behandling)	20	Tillgängliga nationellt
IT-utveckling, kallelsesystem, laboratoriesystem	20	Landsting, Nationell samordning
Uppföljning av att kvinnors remisser och prover inte förloras i skarv mellan olika verksamheter och landsting – journalsystem IT-stöd	20	Nationellt
Förankring, implementering, uppföljning och översyn av nationellt vårdprogram samt samordning och utveckling av policy inom cervixcancerprevention		Nationellt (NACx)
Regional samordning. Regional implementering av vårdprogram. Monitorering och kvalitetsuppföljning. Driva förbättringsarbete regionalt.		Regionalt (regional process-ledare, regional styrgrupp med representation av hela vårdkedjan)
Följa flöden, utvärdera verksamhet. Initiera lokala överenskommelser över verksamhetsgränser. Se över resursbehov och initiera förbättringsarbete.		Landsting (Lokal processledare. Vårdkedjegrupp)

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

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