

Nya riktlinjer för prevention av cervixcancer

ARG-rapport om utredning och behandling vid avvikande cellprov

BJÖRN STRANDER, med dr, överläkare, Onkologiskt centrum, Västra sjukvårdsregionen, Göteborg
bjorn.strander@oc.gu.se
KRISTINA ELFGREN, med dr,

överläkare, kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
BENGT ANDRAE, överläkare, kvinnokliniken, Gävle sjukhus

Mycket intresse har under senare år riktats mot cervixcancer, en sjukdom som i allt högre grad kan förebyggas. Inom kort kommer flickor i 5:e klass att erbjudas vaccination mot humant papillomvirus (HPV) typ 16 och 18, vilket sannolikt kommer att ge dem ett minst 70-procentigt skydd mot att senare i livet utveckla cancer i livmoderhalsen [1]. Landstingen är också eniga om att vaccination nu ska erbjudas de flickor som är upp till 18 år.

Detta är välkomna komplement till ett screeningprogram som under 40 år varit en av de mest framgångsrika medicinska åtgärderna mot cancer någonsin. Kvinnor som deltar regelbundet i screening har ett starkt skydd mot cervixcancer, framför allt avancerad, dödlig cancer. I framtiden kommer dagens 11-åriga flickor att behöva kompletterande skydd i form av screening, och för de äldre flickor/kvinnor som inte fått vaccin före sin sexualdebut kommer screeningverksamheten fortfarande vara det viktigaste skyddet mot cervixcancer.

Årligen tas ca 700 000 cellprov i Sverige, varav ca 600 000 kan hänföras till screening. (Resten tas i andra sammanhang, bl a utredning och uppföljning av avvikande prov.) Varje år har ca 20 000 kvinnor ett avvikande screeningprov som kräver någon typ av utredning [2].

Förutom alla barnmorskor inom svensk mödravård är många läkare inom mödravård, gynekologi och laboratoriemedicin involverade i vårdkedjan.

SFOG, Svensk förening för gynekologi och obstetrik, har genom sin arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention, C-ARG, under 2010 uppdaterat och omarbetat de riktlinjer för utredning och behandling som publicerades 1998 [3].

Ny kunskap har tillkommit

Sedan de tidigare riktlinjerna publicerades har det skett en kraftig expansion av kunskap inom området. Några viktiga punkter:

- Persisterande infektion med vissa (onkogena) typer av humant papillomvirus är en nödvändig förutsättning för att utveckla cervixcancer [4].
- Histologiskt verifierad lågradig dysplasi (CIN1) har liten

»Varje år har ca 20 000 kvinnor ett avvikande screeningprov som kräver någon typ av utredning...«

risk att progrediera och goda möjligheter att läka ut spontant. Detta gäller även för CIN2 i de allra yngsta åldersgrupperna [5].

- Kirurgisk behandling av dysplasi tar i de allra flesta fall även bort den underliggande HPV-infektionen [6].
- Behandling av dysplasi är associerad med ökad risk för prematurbörd i senare graviditet [7]. Risken synes vara relaterad till bl a volymen av den exciderade cervixvävnaden.
- Kvinnor som behandlats för höggradig dysplasi (CIN3) har en mer än fördubblad risk att utveckla cervixcancer senare i livet jämfört med jämnåriga som inte haft cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Överrisken kvarstår i princip livslångt [8].
- Kommerciella test för HPV-DNA har utvecklats med sensitivitet kring 90 procent för höggradiga cellförändringar, vilket överträffar cellprovets. Samtidigt är specificiteten sämre [9].
- Kolposkopiundersökningar med riktad biopsitagning har i flera studier en sensitivitet om 60–80 procent för höggradig dysplasi, vilket är lägre än tidigare visats [10].
- Den väsentligaste bakgrundsfaktorn för att kvinnor i Sverige drabbas av cervixcancer, och framför allt i mer framskridna och dödliga stadier, är att de inte deltagit fullt ut i gynekologisk cellprovskontroll [11].

Den stora majoriteten av cytologiska förändringar är lätta (lätt dysplasi eller lätt/svårvärderad skivepitelatyperi). En utbredd hantering av dessa förändringar har varit att ett nytt prov tagits, dvs det har krävts två lätta avvikelser för att man ska bli remitterad till gynekolog för kolposkopisk undersökning, och tidigare riktlinjer har givit visst utrymme för detta. Denna handläggning har dock i flera nyare studier visat otillfredsställande sensitivitet och risk för cancerutveckling [12, 13].

Andra väsentliga bakgrundsfaktorer att ta hänsyn till har varit följande:

- Arbetet med att upprätta kvalitetskriterier för den ofta lite komplicerade vårdkedjan har på sina håll kommit långt. I t ex Västra Götalandregionen och Halland har en gemensam databas upprättats – Cytburken. Denna innehåller data från

■ sammanfattat

Landstingen bedriver sedan 40 år screeningprogram för cervixcancer.

Programmen har varit framgångsrika, men fortfarande insjuknar och dör kvinnor i en sjukdom som i mycket hög grad går att förebygga.

Utvecklingen inom forskningsområdet cervixcancerprevention har varit mycket stark. SFOG:s (Svensk förening för obstetrik och gynekologi) arbets- och referensgrupp kring cervixcancerprevention har publicerat nya,

evidensbaserade riktlinjer inom området.

Riktlinjerna innefattar bl a vilka professionella krav som ska ställas på de läkare som utreder och behandlar avvikande cellprov.

Riktlinjerna omfattar även hur en strukturerad utredning av de många lätt avvikande cellproven ska göras. **Riktlinjerna** föreskriver också i vilka situationer testning för humant papillomvirus (HPV) ska användas.

»Regionala styrgrupper med mandat att samordna och kvalitetssäkra verksamheten är nödvändiga.«

alla delar av vårdkedjan och möjliggör därmed bla utvärdering av processflöden och kvalitetsparametrar [14].

- En nationell audit, dvs en systematisk utvärdering, av screeningprogrammets styrka och svagheter har genomförts [11], och flera publikationer är under utarbetande.
- Vätskebaserad cytologi håller på att ersätta den konventionella tekniken med utstryk på glas, som förändrats mycket lite sedan den infördes på 1950-talet. Vätskebaserad cytologi har visat förbättrad sensitivitet i svenska och danska studier, vilket dock inte kunnat bekräftas i större internationella studier [15]. Okontroversiellt är att tekniken är arbetsbesparande på laboratorerna och ger möjlighet till kompletterande analyser, främst av HPV, från samma provmaterial som cellprovet.

De nya riktlinjerna i sammanfattning

Krav på organisation och utbildning. Vårdkedjan innefattar primärvård, kvinnosjukvård och laboratoriemedicin. Regionala styrgrupper med mandat att samordna och kvalitetssäkra verksamheten är nödvändiga. Sådana behöver upprättas där de saknas och måste få erforderliga resurser.

När HPV-test nu införs i det svenska screeningprogrammet ska användningen av dessa test rapporteras till lokala och regionala databaser enligt ett standardiserat protokoll, och screeningprogrammen måste ha styrning och IT-stöd för att kunna hantera kombinationer av cytologi och HPV-data. Utvärdering av hur HPV-test används liksom andra delar av verksamheten ska ske fortlöpande.

Gynekologer som utför utredning av atypiska cellprov benämns kolposkopister. Minimikravet för att vara kolposkopist är att man utför 50 utredningar årligen och har utbildning som motsvarar minst vidareutbildningskurs inom SFOG eller SK-kurs i ämnet. De som ska behandla dysplasi ska utföra minst 25 behandlingar årligen.

Screeningprogrammet. Tonvikten i rapporten ligger på gynekologens arbete med att utreda och behandla cytologatyper, men rapporten framhäver också vikten av att såväl mödrhälsovårdsöverläkare som kolposkopister och cytologer deltar i styrgrupperna för screeningprogrammen i landsting- och samarbetar regionalt.

C-ARG föreslår också några åtgärder för att förbättra deltagandet i screeningen:

- Screening bör göras avgiftsfri. Avgifter motverkar syftet med verksamheten, och det finns goda belägg för att deltagandet ökar om provtagningen blir kostnadsfri.
- En bestämd tid bör erbjudas, men denna ska samtidigt vara lätt att boka om, bla via Internet.
- Ny inbjudan ska ske årligen för dem som inte deltagit.
- I samband med mödravårdsbesök, preventivmedelsförskrivning eller då gynekologisk undersökning är aktuell i andra sammanhang ska provtagning erbjudas de kvinnor som inte tagit prov det senaste intervallet. Detta förutsätter att mottagningar har uppgifter om när senaste prov togs, något som tillgodoses via tex databasen Cytburken. Äldre kvinnor upp till 60 års ålder som inte deltagit i screening ska erbjudas prov i samband med gynekologisk undersökning av annan orsak.
- En eventuell roll för hemtest för HPV kan ännu inte anges.

En randomiserad klinisk studie pågår i Västra Götalandsregionen.

Utredning. Alla cellprovsavvikelse ska i princip utredas med kolposkopi. Undantaget är de som efter triage (sortering) befunnits vara HPV-negativa (se nedan). Den tidigare accepterade metoden att följa upp med ytterligare ett cellprov mönstras ut.

I riktlinjerna rekommenderas att lätta avvikelser (lätt dysplasi, lätt/svårvärderad skivepiteltypi) testas och sorteras med avseende på HPV-DNA. Detta kan göras direkt vid laboratoriet om cellprovet är taget med vätskebaserad teknik, och kvinnan behöver inte kallas för ny provtagning. Kvinnor som visar sig vara HPV-negativa erbjuds nytt cellprov efter ett år, medan HPV-positiva remitteras för kolposkopisk undersökning. Under en viss ålder är en alltför stor andel kvinnor med lätta förändringar också HPV-positiva, varför HPV-testet inte har någon diskriminerande förmåga; 35 års ålder är den föreslagna brytpunkten i de aktuella riktlinjerna, men den bör anpassas efter varje landstings förutsättningar.

Höggradiga cellförändringar inklusive oklar atypi och den nya cellprovsdiagnosen misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H) ska utredas med kolposkopi.

Utredning med kolposkopi ska innefatta nytt cellprov, och resultatet av detta ska vägas in i utredningen. Vid ofullständig kolposkopi bör diagnostisk konisering övervägas om kvinnan har avslutat barnafödande.

Gravida kvinnor ska provtas med samma intervall som icke-gravida och utredas för att utesluta invasiv cancer vid avvikande cellprov. Behandling av dysplasi kan vanligtvis ske efter avslutad graviditet.

Behandling av dysplasi. I princip ska endast PAD-verifierad höggradig dysplasi behandlas. En rimlig behandlingsindikation kan dessutom vara persisterande (>2 år) låggradig dysplasi (CIN1).

Behandling kan utföras utan bekräftande biopsi om cellprovet och kolposkopifyndet entydigt talar för höggradig dysplasi.

Behandling bör i första hand utföras med resektion (slyngkonisering, laserkonisering eller motsvarande), som genererar ett histopatologiskt preparat.

Uppföljning efter behandling. HPV-test 12 månader efter behandling kan användas för att kontrollera att behandlingen varit fullständig.

Kvinnor som genomgått behandling för höggradig dysplasi ska i princip följas med cellprov livslångt (minst 25 år efter behandling). Proven bör tas vart annat eller vart tredje år. Detta kan lämpligen ske genom en särskild kontrollfil eller dysplasi-fil inom det allmänna screeningprogrammet. Flera landsting har goda erfarenheter av detta upplägg.

Screening måste designas för kvinnor födda på 2000-talet Riktlinjerna publiceras som ARG-rapport nr 63, utgiven av SFOG (Svensk förening för obstetrik och gynekologi) (rapporten kan beställas från <<http://www.sfog.se>>). Utvecklingen sker snabbt, och delar av dessa riktlinjer kommer med all san-

»Alla cellprovsavvikelse ska i princip utredas med kolposkopi. Undantaget är de som efter triage ... befunnits vara HPV-negativa ...«

nolikhet att behöva revideras redan inom ett par år. Frågor kring primärscreening med HPV-test står för dörren. Mer evidensbaserad och samtidigt konkret kunskap kommer kring hur kvinnor kan motiveras till deltagande i screening och hur existerande hinder kan rivas. Laboratorietekniker är under utveckling och även kolposkopimetoder.

Om 12 år, samma tidsperiod som förflutit sedan den förra ARG-rapporten inom detta område publicerades, har de förstått unga kvinnorna som fått HPV-vaccination nått screening-åldern. De kommer sannolikt att ha minst 70-procentigt skydd, men en del av dem kommer att ha föreställningen att de har ett fullständigt skydd mot cervixcancer. Hälso- och sjukvården har ännu några år på sig att designa screeningprogram

för kvinnor födda på 2000-talet och förbereda sig för hur man ska kommunicera med dem kring screening.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Författarna representerar C-ARG (SFOG:s [Svensk förening för obstetrik och gynekologi] arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention): Bengt Andrae är ordförande och Kristina Elfgren sekreterare.*

■ *Förutom artikelförfattarna har Pontus Bjerre, Lena Dillner, Len-nart Kjellberg, Cecilia Kärrberg, Lisbeth Liest, Sven-Eric Olsson, Walter Ryd, Thomas Rådberg och Lena Silfverdal varit medförfattare till ARG-rapporten »Cervixcancerprevention. Riktlinjer för utredning, behandling och uppföljning av cervikal intraepitelial neoplasia (CIN)«. Ulf Högberg var vid artikelns tillkomst huvudredaktör för »Arbets- och referensgrupper (ARG) rapportserie«.*

REFERENSER

1. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14.
2. Sparén P. Gynekologisk cellprovskontroll i Sverige. Rapport 2007 med data till 2006. Stockholm: Nationellt kvalitetsregister för gynekologisk cellprovskontroll; 2007. http://ki.se/content/1/c6/05/05/04/Rapport_2007.pdf
3. Arbets- och referensgruppen för cervixcancerprevention. Cervixcancerprevention. Riktlinjer för utredning, behandling och uppföljning av cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Svensk förening för obstetrik och gynekologi; 2010. http://www.sfog.se/ARG+intressegrupper/arg-for-ord/intro_arg63_.pdf
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
5. Massad SL, Markwell S, Cejtin HE, Collins Y. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia among young women with abnormal screening cytology. *J Low Genit Tract Dis*. 2005;9(4):225-9.
6. Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):965-71.
7. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electro-surgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Ob-*
8. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ*. 2007;335(7629):1077.
9. Naucle 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. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):88-99.
10. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):264-72.
11. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(9):622-9.
12. Silfverdal L, Kemetli L, Andrae B, Sparén P, Ryd W, Dillner J, et al. Risk of invasive cervical cancer in relation to management of abnormal Pap smear results. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(2):188.e1-7.
13. TOMBOLA Group. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b2546.
14. Sammanställning av några kvalitetsdata 2009 gällande cervixcancerprevention i Västra Sverige. Göteborg: Onkologiskt centrum; 2010. <http://www.oc.gu.se/ROCK/pdf/rapport2009.pdf>
15. HTA-protokoll Vätskebaserad cytologi. Göteborg: HTA-centrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset; 2008. <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/LBC%202009-01-12.pdf>

Vad tycker du? Alla artiklar kan kommenteras på Lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen