

Svensk Förening för Klinisk Cytologi och Svensk Förening för Klinisk patologi			
Dokumentnamn: HPV-analys och cervixcytologi			Dok.nr: 4.0
Framtaget av: KVASt-Exfoliativ cytologi	Utgåva: 2025	Fastställt: 2017-01-19, 2019-05-15, 2020-12-17 och 2022-12-06 2025-01-31	Sidor: 1 (10)

Detta KVASt-dokument omfattar:

1. HPV-analys och cytologisk diagnostik – bakgrund
2. Hantering av prov
3. Registrering, färgning, analys och diagnostik
5. Rekommenderade klassifikationssystem
9. Biomarkörer
10. Datorstödd diagnostik
10. Kvalitetsarbete och uppföljning – HPV och cytologi
16. Arkivering
16. Övrigt
16. Referenser

1. HPV-analys och cytologisk diagnostik

Socialstyrelsens riktlinjer för livmoderhalsscreening och det därpå uppdaterade vårdprogrammet (november 2022 och 2024) rekommenderar HPV-baserad analys i alla åldersgrupper 23-70 år med efterföljande reflexcytologi vid positivt HPV-prov. Den primära HPV-analysen kan utföras på självtaget prov med efterföljande vårdgivartaget prov vid HPV-positivitet eller på vårdgivartaget prov. Det självtagna provet kan inte användas för cytologisk diagnostik.

En förutsättning för goda analysresultat och god diagnostik är ett kontinuerligt utfört och dokumenterat kvalitetsarbete. HPV-analysen och den cytologiska diagnostiken utförs på samma vårdgivartaget prov från kvinnan men vilken eller vilka delar av laboratorieorganisationen som utför HPV-analysen respektive den cytologiska diagnostiken varierar från sjukhus till sjukhus - nära samarbete och sammanhållet kvalitetsarbete mellan enheterna bör eftersträvas.

Ett gemensamt KVASt-kompendium för screeninganalysen och reflexanalysen kan därför öka förutsättningar för ett sammanhållet uppföljnings- och kvalitetsarbete. HPV-analysen har inte heller tidigare ingått i något liknande kompendium. Det sjunkande antalet cytologiska prover medför stora förändringar på alla cytologiska avdelningar men det är nödvändigt att så länge cytologin används måste den hålla hög kvalitet på alla enheter.

2. Hantering av prov

2.1 Klinisk bakgrundsinformation och anamnestisk remissinformation

Nationell screeningremiss respektive nationell klinisk remiss bör användas och remissuppgifterna bör registreras i laboratedatasystemet. 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.

2.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Provtagningen bör ske enligt rekommendationerna i vårdprogrammet. Detta gäller också självprov för HPV-analys.

Provtagningen och provhanteringen i vårdgivartaget prov bör vara vätskebaserad för att möjliggöra både HPV-diagnostik, morfologisk diagnostik och eventuella ytterligare analyser från samma prov. Utstryksbaserad provtagning och diagnostik bör inte användas.

Allt provtagningsmaterial, inkluderande självprovet, bör vara CE-märkt och inkluderat i det mottagande laboratoriets ackrediteringsomfång.

2.3 Anvisningar för laboratoriets hantering av provet

Preparering, HPV-analys och cytologisk diagnostik av provet bör ske på ackrediterat laboratorium där HPV-analys och cervixcytologi omfattas av ackrediteringen.

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

Alla som deltar i HPV-analyser och cervixcytologisk verksamhet ska regelbundet ha kontakt med laboratoriets analys och diagnostik av HPV respektive cytologi för att kalibrera sin diagnostiska kompetens och nivå.

3. Registrering, färgning, analys och diagnostik

Provet – självprov eller vårdgivartaget prov - registreras och sorteras enligt de rutiner som finns på respektive avdelning.

Cytologiskt prov färgas med Papanicolaou enligt de rutiner som finns på respektive avdelning.

3.1 Analys av HPV-prov

HPV-analysen bör utföras med så kallad utökad genotypning. Analysen bör kunna separera de olika HPV-typerna i minst de 5 olika typerna eller typ-grupperna HPV 16, 18, och 45, eller HPV grupp 31, 33, 52, och 58 samt HPV grupp 35, 39, 51, 56, 59 och 68.

HPV-analysen bör besvaras med och enligt den angivna terminologin och kodningen i tabell 1.

Varje laboratorium rekommenderas att ha tydliga klartexter till SNOMED-koden med både HPV-typ/-grupp och riskgruppstillhörighet för att underlätta läsning och tolkning i t.ex. det nationella processregistret (NPCx).

Varje svar på HPV-analys bör innehålla uppgift rörande utfall av HPV-analys alternativt att HPV-analys ej var möjlig.

3.2 Granskning eller screening och diagnostik av cytologiskt prov

Gör översiktsbedömning av materialet med objektiv x4 eller x10 beträffande allmän bedömbarhet.

Granska eller screena glaset med objektiv x10 överlappande från glasets eller cellområdet ena kant till den motsatta. Överlappa med ca 20 %.

Markera atypiska celler

Varje svar där också cytologisk bedömning utförts bör innehålla följande uppgifter:

- om endocervikala celler påvisas
- om provet bedöms som cytologiskt normalt eller om cellförändringar påvisas.
- orsaken till att cytologiskt prov ej gått att bedöma i fall av obedömbart prov.
- utfall av HPV-analys alternativt att HPV-analys ej var möjlig.

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

De cytologiska proverna bör besvaras med och enligt den angivna terminologin och kodningen i tabell 2.

Den rekommenderade cytologiska terminologin enligt tabell 2 motsvarar i stort en översättning till svenska och anpassning till svenska förhållanden av det amerikanska Bethesdasystemet.

De angivna termerna och diagnoserna bör användas som standardiserade fraser. En skriftlig kommentar bör också kunna ges för att vid behov nyansera svaret och bör regelmässigt ges vid följande cytologiska diagnoser:

- Misstanke om adenocarcinoma in situ eller om adenocarcinom
- Atypi i cell av oklar/annan celltyp
- Maligna celler av oklar celltyp/annan celltyp

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, HPV 18 och/eller HPV 45
2. postmenopausal blödning/olaga blödning
3. vid kolposkopisk högradig atypi (Swedescor ≥ 8) makroskopiskt atypisk portio samt
4. immunsuppression eller immundefekt

För grupp 2–4 med negativt HPV-prov räcker det med en diagnostiker.

Cytdiagnostiker besvarar självständigt preparatet då cellmaterialet bedöms som normalt/benigt eller ej bedömbart.

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.

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.

3.3 Bedömlbarhet HPV

HPV-kit-beroende/instrumentberoende kontroll och intern kontroll (humant betaglobin) bör användas regelbundet. Negativ kontroll bör inkluderas.

Kit-oberoende/instrumentoberoende kontroll bör användas regelbundet.. Utfallet bör dokumenteras.

Kit-oberoende kontroller bör vara CE och IVDR-märkta.

3.4 Bedömlbarhet cytologi

För att ett prov ska anses som bedömlbart 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 bedömlbarhet eller obedömlbarhet.

Om atypi konstateras, kan ett prov inte besvaras som ” Ej bedömlbart” oavsett provets kvalitet.

3.4.1 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.

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. Ytterligare ett standardiserat och noggrant sätt att beräkna cellhalten i både ThinPrep- och SurePath-prover ges av Kitchener et al. På varje avdelning bör regelbunden avstämning och kalibrering göras avseende hur cellhalten i proverna bedöms.

4. Rekommenderade klassifikationssystem

Tabell 1. Nomenklatur och kodning vid utökad HPV genotypning.

Nationell nomenklatur – HPV utökad genotypning	
HPV-nomenklatur och diagnosttext	SNOMED-kodning
Provets kvalitet	
Otillräckligt prov för HPV-analys (negativ beta-globin eller motsvarande test för lämplighet för HPV-analys)	M09024
Cellprov utan påvisat HPV	
HPV-negativ	F02B33
Högonkogena typer	
HPV 16	E33416
HPV 18	E33418
HPV 45	E33445
HPV18/45	E334980
Medelontkogena HPV-typer	
HPV 31, 33, 52, 58 (grupp)	E3340AA
HPV 31	E33431
HPV 52	E33452
HPV 33/58 (grupp)	E3340A
Lågonkogena HPV-typer	
HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68 (grupp)	E3340BC
HPV 51	E33451
HPV 35, 39, 68 (grupp)	E3340B
HPV 56, 59, 66 (grupp)	E3340C

Tabell 2 Nomenklatur och kodning av cervixcytologi

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/benigt 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

Alla prover bör förses med topografisk kod enligt tabell 3. för att underlätta registrering i databaser.

Tabell 3. Topografisk kodning av HPV- och cytologiprover

Topografi	T-kod
Vaginalt självprov HPV	T8X010
Vagina	T81000
Cervix	T83000

4.1 HPV-typer och cytologiska diagnosdefinitioner med diagnostiska kriterier

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

4.1.1 Högonkogena typer

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

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

4.1.2 Medelonkogena typer

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

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

4.1.3 Lågonkogena typer

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

- HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68.
- HPV 35 är för närvarande klassad som lågonkogen, men WHO avser att klassa den som medelonkogen på grund av hög förekomst i cancer i Afrika söder om Sahara. För närvarande finns inga tester som klassar HPV 35 som medelonkogen. Vårdprogramgruppen bedömer att det är önskvärt att följa WHO:s klassning när det blir praktiskt möjligt

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

4.2.1 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.

4.2.2 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.

4.2.3 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 förgrovd kromatinteckning som skiljer.

4.2.4 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 parabasceller 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.

4.2.5 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.

4.2.6 Körtelecellsatypi

Körteleceller med endocervikal eller endometriell differentiering, som företer kärnatypi överstigande vad som kan förklaras som reaktiva förändringar men där man saknar otvetydigt underlag för malignitetsdiagnos.

4.2.7 Misstanke om adenocarcinoma in situ eller om adenocarcinom

Körteleceller som är starkt atypiska motsvarande adenocarcinoma in situ (AIS) eller invasiv cancer. Atypiska celler kan förekomma i sjok, strängar eller rosetter. Kärnorna ligger tätt och kan överlappa. Kärn-cytoplasmförhållandet 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.

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.

4.2.8 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, cytoplasmfattiga 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.

4.2.9 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.

5. 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.

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.

6. DATORSTÖDD DIAGNOSTIK

Utvecklingen inom digitalisering av patologi och cytologi går snabbt. Inom en snar framtid kan diagnostikstöd baserat på artificiell intelligens och avancerad bildhantering vara möjligt att använda som stöd till traditionell ljusmikroskopisk bedömning.

7. KVALITETSARBETE och UPPFÖLJNING – HPV och cytologi

Årligt/periodiskt återkommande kvalitetspaneler/-utskick HPV och cytologi

- Alla laboratorier som utför HPV-analyser bör delta i regelbundet/årligen återkommande externa kvalitetspaneler med inriktning på screening och kunna redovisa tillfredsställande resultat från dessa.
- För HPV referenslaboratorium bör externa kvalitetspaneler med inriktning på typning också komma i fråga.
- Alla laboratorier som utför cytologisk diagnostik bör delta i regelbundet återkommande färgningsutskick och diagnostikutskick t.ex. från Equalis och kunna redovisa tillfredsställande resultat från dessa.

7.1 Eftergranskning i samband med primärdiagnostik – cytologi.

Om ett cytologiskt prov visar betydande skillnad jämfört med det närmast föregående provet inom ett screeningintervall, 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.

7.2 Årligt/periodiskt återkommande kvalitetsuppföljning - HPV

Förekomsten av HPV-negativa prover inom ett screeningintervall före höggradig histopatologisk förändring (HSIL, AIS eller cancer) bör regelbundet eftersökas.

NKCx utför årligen sökning avseende detta i nationell databas och utfallet redovisat på laboratorienivå publiceras i NKCx årsrapport.

Resultatet från denna bör ses som en översiktlig indikation på det aktuella läget angående analysernas kvalitet. Varje enskilt laboratorium kan begära ut information om det egna resultatet från NKCx, och värdera det i detalj.

Om det enskilda laboratoriet har 5% eller högre andel av HPV-negativa prover före HSIL, AIS eller cancer bör systematisk genomgång av fallen göras (sk laboratorieaudit). Detta är enbart möjligt om systematisk biobankning av HPV-prover gjorts. För övriga laboratorier kan analys av HPV direkt från histologiska snitt övervägas.

- I första hand görs omanalys på det egna laboratoriet. Fortsatt HPV-negativt prov bör skickas för mer avancerad HPV-diagnostik samt helgenomssekvensering vid Centrum för Cervixcancereliminering vid Karolinska Universitetssjukhuset som har uppdraget att fungera som nationellt referenslaboratorium.
- Analyser av "HPVnegativa" prov tagna innan HSIL+ är en gratis nytting som ingår i referenslaboratorieuppdraget [127, 128]. Detta rekommenderas.
- Avancerad HPV-diagnostik samt helgenomssekvensering kan beställas från Nationella Referenslaboratoriet för HPV (instruktioner på www.hpvcenter.se)

7.3 Årligt/periodiskt återkommande kvalitetsuppföljning—cytologi

Nedanstående punkter ska kunna redovisas och sammanställas periodvis (minst årsvis).

7.3.1 Laboratorienivå Diagnostiken. Årlig redovisning av utfallet av diagnostiken enligt diagnoskategorierna i det nationella vårdprogrammet/KVAST-kompendiet.

Endocervikala celler. Årlig redovisning av andelen prov med endocervikala celler.

Icke benign cervixcytologi. Årlig uppföljning av icke benign cervixcytologi med efter-följande histopatologi. Detta motsvarar den korstabell för cytologi och histologi som tas fram av NKCx

Svarstider. Sammanställning av svarstider.

7.3.2 Individnivå

A) Svarsprofiler. Individuella svarsprofiler bör sammanställas för alla som deltar 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 enligt diagnoskategorierna i det nationella vårdprogrammet/KVAST-kompendiet

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 skivepiteltesion/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 ett screeningintervall (60 månader för kvinnor under 50 år och 84 månader för kvinnor över 50 år) före de histologiska diagnoserna enligt ovan identifieras (b i tabellen nedan). Alla cytologiska prov besvarade som Normalt/benigt 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 till exempel till SWEDAC.
 - Totalantalet cytologiska prover under ett screeningintervall 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/benigt 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 framlockning 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 cytologiprover 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 eftergranskning av d (e).	(f) Andel ändrade diagnoser bland fall som eftergranskats (e/d).	(g) Andel ändrade diagnoser i förhållande till antalet cytologiprover inom 4 år (e/b)	(h) Andel ändrade diagnoser i förhållande till antalet preparat med förändringar [e/(c+e)].

Exempel:

- 400 cytologiska diagnoser under ett screeningintervall 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 eftergranskning av d (e).	(f) Andel ändrade diagnoser bland fall som eftergranskats (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” cytodiagnostiker 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 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 åt mellan olika sjukhus. Dessa frågor hanteras i nuläget sannolikt bäst lokalt.
- Om begäran om eftergranskning av prover skett från annan avdelning till exempel via eftergranskningsremiss redovisas fynden enl. respektive avdelnings sätt att hantera denna typ av förfrågningar.

6) Hur identifieras fallen?

- Egen sökning i labdatasystem/LIS.
- Via årlig begäran till NKCx.

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/benigt cellprov tas fram för eftergranskning. Övriga fall kan men behöver inte granskas på nytt.

2. Redovisning sker enligt punkterna 2 - 6 enligt ovan.

7.4 Kvalitetsindikatorer och nyckeltal

7.4.1 Inrapportering av data

Alla laboratorier bör rapportera data (HPV, cytologi och histopatologi) till det nationella kvalitetsregistret för cervixcancer-prevention NKCx (se Cervixcancerprevention – Nationellt vårdprogram kapitel 24 Kvalitetsuppföljning).

I första hand bör exporten av data till NKCx ske efter den nationella kravspecifikationen i vårdprogrammet och bilaga 1 ”Specifikation för överföring av HPV-analysresultat”. 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 ovan.

Beskrivning av NKCx verksamhet och redovisning av kvalitetsindikatorer finns på <http://nkcx.se/>

Alla laboratorier bör delta i inrapportering av data till Equalis insamling av kvalitetsindikatorer.

7.4.2 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

webbplat<http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/Foreningen/Rekommenderad%20sva%20stider%202016.pdf>

7.4.3 Kvalitetsmål/acceptansnivåer

Kvalitetsmål/acceptansnivåer HPV-analys kvinnor 23 – 70		
Positiv HPV före HSIL, AIS och cancer		➤ 95%
Positiv HPV före invasiv cancer		➤ 90%

Kvalitetsmål/acceptansnivåer reflexcytologi - kvinnor 23 – 70		
Diagnos	SNOMED	Kvalitetsmål/acceptansnivå cervixcytologi
Normalt/benigt cellprov	M00110	>30%
Ej bedömbart prov		<1 %
Endocervikala celler saknas		<10%
Andel prover med atypi eller dysplasi	(M69710, M69719, M80770, M80772, M80701, M69720, M81401 och M69700)	<70%
Misstänkt höggradig dysplasi/ASC-H	M69719	>50% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning, vilket motsvarar det positiva prediktionsvärdet (ppv).
Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL-cyt.	M80772	>80% HSIL, AIS eller malignitet på PAD vid uppföljning, vilket motsvarar det positiva prediktionsvärdet (ppv).

För att upprätthålla tillräcklig kompetens bör ett laboratorium hantera en viss minimivolymer 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 provvolymer 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.

8. Arkivering av vätskebaserade prover och av glas för cytologi samt av självprovtagna prover

När vätskebaserat provmaterial från cervix analyserats bör återstoden helt eller delvis förvaras i biobank för att ge möjligheter till uppföljnings- kvalitets-säkrings- och utvecklingsarbete **enligt nedan**.

- Provet bör sparas i biobank under minst två screeningintervall.
- Biobankning bör ske på laboratorier knutna till universitetssjukhusen. Det finns inget krav på biobankning för övriga laboratorier.
- HPV-självprover bör biobankas och biobankningen bör omfatta samtliga prover.
- Minst 500 mikroliter bör sparas.
- Glas som framställts för cytologi bör arkiveras
- All biobankning förutsätter att kvinnan givit sitt samtycke till detta.

9. ÖVRIGT

9.1 Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVAST- dokumentet ingår som bilaga till vårdprogrammet **Nationellt vårdprogram livmoderhalscancerprevention**. Delar av texten utgör också del av själva vårdprogrammet.

I samband med uppdateringar utgör Nationella arbetsgruppen för cervixcancerprevention (NACx) och arbetsgruppen för cervixcancerprevention (C-ARG) inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi remissinstanser.

9.2 Länk till nationellt vårdprogram

[Nationellt vårdprogram livmoderhalscancerprevention - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](#)

10. Referenser

1. [Nationellt vårdprogram livmoderhalscancerprevention - RCC Kunskapsbanken](#)
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](http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf).
3. Karsa, L. Dillner, J, Suonio, E, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – Second edition – Supplements, Publications Office, 2015, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/859507>

4. Jiangrong Wang KME, Camilla Lagheden, Carina Eklund, Karin Sundström, Pär Sparén, Joakim Dillner, Human Papillomavirus Types in Invasive Cervical Cancer in Relation to Cervical Screening 2022 [Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4231224].
5. Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.
6. 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).
7. 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. doi:10.1038/bjc.2014.34. PMID: 245186019;
8. Clarke et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women *JAMA Oncol*. 2019;5(2):181-186. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4270)
9. 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.
10. Eklund C, Mühr LSA, Lagheden C, Forslund O, Robertsson KD, Dillner J. The 2019 HPV Labnet international proficiency study: Need of global Human Papillomavirus Proficiency Testing. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*.
11. Yilmaz E, Eklund C, Lagheden C, Dahlin-Robertsson K, Lilja M, Elfström M, Arroyo-Mühr LS, Dillner J: First international proficiency study on human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology*, 2023-10-01, Volume 167.
12. Hortlund M, Mühr LSA, Lagheden C, Hjerpe A, Dillner J. Audit of laboratory sensitivity of human papillomavirus and cytology testing in a cervical screening program. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2021;149(12):2083-90.
13. 128. Prétet JL, Arroyo Mühr LS, Cuschieri K, Fellner MD, Correa RM, Picconi MA, et al. Human papillomavirus negative high grade cervical lesions and cancers: Suggested guidance for HPV testing quality assurance. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2024;171:105657.
14. [Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention \(NKCx\)](#)
15. [Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention \(NKCx\)](#)
16. Arbyn M, Van Veen EB, Andersson K, Bogers J, Boulet G, Bergeron C, et al. Cervical cytology biobanking in Europe. *Int J Biol Markers*. 2010;25(3):117-25
17. Larsson A. The Need for Research Infrastructures: A Narrative Review of Large-Scale Research Infrastructures in Biobanking. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(4):375-83.