

# Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx)

 **KAROLINSKA**  
*Universitetssjukhuset*



REGIONALT  
CANCERCENTRUM  
VÄST

## Förebyggande av livmoderhalscancer i Sverige

Verksamhetsberättelse och Årsrapport 2021  
med data till och med 2020

Citera gärna rapporten, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Utgiven av: Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx), Center för Cervixcancerprevention, Avdelningen för Patologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, F56, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 14186 Stockholm.

E-post: [joakim.dillner@karolinska.se](mailto:joakim.dillner@karolinska.se)

Ansvarig utgivare: Joakim Dillner

Redaktionsassistent: Sara Nordqvist Kleppe

Författare: Joakim Dillner, Charlotte Örndal, Pär Sparén

Data: Poursan Almstedt

Layout: Ulla Rudsander

Framsida: Vätskebaserat, gynekologiskt cellprov (Papanicolauinfärgning) från Kliniska Cytologi-biobanken vid Center för Cervixcancer prevention.

## Innehållsförteckning

<b>Innehållsförteckning</b> .....	<b>1</b>
<b>Verksamhetsberättelse 2021</b> .....	<b>5</b>
<b>Stora Framsteg under Svåra Omständigheter</b> .....	<b>6</b>
Förord till Årets Verksamhetsberättelse.....	7
<b>Artiklar</b> .....	<b>8</b>
Permanent utrotning av livmoderhalscancer i närtid.....	8
Internationell kvalitetssäkring av HPV-testning intensifieras.....	10
Unikt omfattande nationell omgranskning av normala cellprov tagna före cancer eller allvariga förstadier till cancer.....	12
Handläggning av HPV-positiva kvinnor som uppnått screeningprogrammets övre åldersgräns.....	16
HPV-vaccinationer i det nationella vaccinationsregistret 2020 .....	18
Sammanfattning av doktorsavhandlingen: "Prevention and prognosis of cervical cancer: the interplay of human papillomavirus, vaccination and screening" .....	18
Minskande tendens för intervallcancer.....	22
NKCx anslutet till Vetenskapsrådets system för standardiserad beskrivning av variabler och datamängder i register - RUT. ....	24
<b>Registrets organisation och styrning</b> .....	<b>25</b>
Registerhållare och styrgruppens sammansättning .....	25
<b>Styrgruppsmöten</b> .....	<b>25</b>
Medarbetare.....	25
<b>Ekonomisk redovisning</b> .....	<b>25</b>
Redovisning av verksamhetsåret 2020 .....	25
Budget för 2021 .....	25
<b>Samverkan och samarbeten</b> .....	<b>26</b>
<b>Kommunikation</b> .....	<b>26</b>
<b>Forskningsaktivitet</b> .....	<b>26</b>
<b>Konferenser och seminarier</b> .....	<b>26</b>
<b>Beviljade datauttag för forskning ur kvalitetsregistret</b> .....	<b>27</b>
<b>Vetenskapliga publikationer baserade på kvalitetsregistret</b> .....	<b>28</b>
Doktorsavhandlingar med data och/eller service från NKCx .....	30
Priser och utmärkelser relaterade till NKCx .....	30
Rapporter med data och /eller service från NKCx.....	30
<b>Årsrapport med analysdata till 2020</b> .....	<b>31</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>32</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>33</b>
Deltagande enheter .....	33
Insamling och kvalitetskontroll av data.....	33

Analysdatabasen för Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention.....	34
Datavoly m i NK Cx.....	35
<b>Cytologiprover</b> .....	38
<b>HPV-prover</b> .....	39
<b>Vävnadsprover</b> .....	40
<b>Kalle lser</b> .....	41
<b>Spärrlistor</b> .....	42
<b>Redovisning av Kvalitetsindikatorer</b> .....	44
<b>Målgrupp för inbjudan till screeningprogrammet (KI 0)</b> .....	45
<b>Andel kallade kvinnor (KI 1)</b> .....	45
<b>Andel kvinnor aktuella för kallelse som får sin kallelse i tid</b> .....	45
Införandet av höjning av övre åldersgräns.....	47
<b>Andel kvinnor som efter kallelse deltagit i screening för livmoderhalscancer (KI 2)</b> .....	47
<b>Täckningsgrad av gynekologisk cellprovtagning (KI 3)</b> .....	49
<b>Nationell täckningsgrad i olika åldrar och för olika uppföljningstid</b> .....	50
<b>Täckningsgrad per region för olika åldrar</b> .....	50
<b>Täckningsgrad per region, åren 2012–2020</b> .....	52
<b>Täckningsgradens utveckling över de senaste åren per åldersgrupp</b> .....	56
<b>HPV-analyser</b> .....	57
<b>Andel kvinnor med positiva cellprov (KI 4) och Andel obedömbara cellprover (KI 5)</b> .....	57
<b>Diagnosprofil HPV</b> .....	58
HPV Självprovtagning.....	59
<b>Andel cellprov utan endocervikala celler (KI 6)</b> .....	60
<b>Kvalitet på inrapporterade SNOMED-koder</b> .....	60
<b>Diagnosprofil cytologi</b> .....	61
<b>Andel kvinnor med normalt cytologiprov efter positivt HPV-test (KI 7)</b> .....	62
<b>Andel kvinnor med positiva cellprov som utretts vidare (KI 8)</b> .....	63
<b>Uppföljning av höggradiga cellförändringar</b> .....	63

Andel HPV-positiva kvinnor med normal cytologi som tar ett nytt cellprov inom 3,5 år (KI 9) .....	64
Andel kvinnor med falskt negativa cellprover (KI 10).....	64
Invasiv livmoderhalscancer: åldersstandardiserad incidens.....	65
Väntetid från provtagning till besked om provsvar skickats (KI 11).....	65
Mer information om Analysregistret.....	67
<b>Årsrapport med processdata till 2020.....</b>	<b>67</b>
Ineras projekt screeningstöd livmoderhals .....	68
Läget under 2020.....	68
Täckningsgrad.....	70
Deltagande efter kallelse.....	71
Orsak till provtagning med cellprov (indikationsprofil).....	73
Utfall i cellprov tagna som screening.....	73
Beräkning av andel cellprover från screening med avvikelser som har följts upp inom rekommenderade tidsramar .....	74
Mer information om Processregistret/Cytburken samt regionala kvalitetsrapporter för 2020 .....	75



# Verksamhetsberättelse 2021



*Joakim Dillner*  
Styrgruppsordförande NKCCX  
Registerhållare NKCCx/Analys  
FoU-chef MDK

## Stora Framsteg under Svåra Omständigheter

Välkommen till 2021 års Verksamhetsberättelse för Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCCx), inklusive Årsrapport med analys av data till och med 2020.

Året 2020 kommer troligen att bli ihågkommet som århundradets gräsligaste år. Bitvis såg det ut som om sjukvården skulle kollapsa och all icke-akut vård fick ställas in, inklusive cervixscreeningen och den efterföljande gynekologiska uppföljningen. Över hela världen talas om vårdskuld och om hur många extra cancerfall det kommer att bli på grund av inställd prevention.

I det svenska cervixscreening-programmet så kunde vi inte bara hålla ställningarna – vi kunde till och med ta ett antal betydande steg framåt. Några exempel:

- Programmets täckningsgrad fortsatte att öka.
- En extra föreskrift möjliggjorde en övergång från att ta cellprov på mödravårdscentraler till att kvinnorna fick ta självprov i hemmet istället. Detta har i många år framförts som ett önskemål från patientorganisationer som velat se en så bekväm och kostnadseffektiv screening som möjligt. Nu när det var nödvändigt för att minimera trängsel och onödigt resande så blev det äntligen av.
- I cancerregistrets officiella statistik så började cervixcancer minska igen. NKCCx akuta utredning av varför cancer hade börjat öka konkluderade att den skyddande effekten av ett negativt cellprov minskat, men att det fanns en åtgärd som borde ge omedelbar effekt: om alla regioner äntligen inför 2015 års screeningprogram med HPV-test samt kortar intervallet för nytt prov vid fynd av högriskvirus (HPV16/18). Om det kan bekräftas att ökningen vänts i en minskning på grund av specifika åtgärder så är det ett enastående framsteg.
- Betydande minskningar av svarstider på screeningproven.
- NKCCx/NACCx nationella projekt för utrotning av livmoderhalscancer kom äntligen igång. Erfarenheterna från pandemin var till mycket stor hjälp, på 2 sätt: i) Plötsligt förstod alla i hela Sverige att för att utrota en infektion så måste inte alla bli immuna – det räcker med att öka andelen immuna i de åldersgrupper där infektionen är vanlig. Om infektionens reproduktionstal trycks ner under 1, då försvinner viruset i alla åldersgrupper. Ii) Vad som förut framstod som en oöverstigligt stor vaccinationsinsats framstår nu som en liten insats. Det görs nu över 40 miljoner Covid-vaccinationer om dagen och den mängd vaccinationer som krävs för att få bort HPV är en bråkdel av detta.

De åldersgrupper i Sverige som behöver HPV vaccin är samma som de yngsta åldersgrupperna i screeningprogrammet och i maj 2021 fick den första kvinnan samtidig vaccination och screening inom det organiserade programmet.

-Framsteg i att definiera screeningbehovet. Hitintills har alla i hela befolkningen kallats till screening på samma intervall. Men en klar majoritet av alla cancerfall uppstår bland en ganska liten grupp kvinnor med ofullständig screening, endast drygt 40,000 personer i hela landet. I maj 2021 påbörjade NKCCx systematisk kontakt med dessa kvinnor för att tillfråga dem om självprovtagning.

Om HPV slutar cirkulera i Sverige och HPV-screening som även når dem med ofullständig screening har kunnat genomföras så är vi äntligen framme vid målet: Ett Sverige fritt från Livmoderhalscancer



## Förord till Årets Verksamhetsberättelse och Årsrapport

NKCx Verksamhetsberättelse och Årsrapport har under flera års tid genomgått en utveckling, för att stärka registrets kommunikation utåt.

- Vi har i år anpassat strukturen på verksamhetsberättelsen genom uppdelningen i verksamhetsår, då NKCx Verksamhetsberättelse och Årsrapport publiceras mitt i det pågående verksamhetsåret:

I år har vi valt att redovisa både hela föregående verksamhetsåret (2020), och det nuvarande verksamhetsåret (2021) fram till augusti. Det finns därför en viss överlappning mot förra årets verksamhetsberättelse, där vi redovisade perioden juli 2019 till juni 2020. Detta kommer framförallt att synas i publikationslistan, och bland beviljade forskningsprojekt, samt i den ekonomiska redovisningen.

- Vi har i år även anpassat överordnade rubriker i verksamhetsberättelsen, både för att underlätta i redovisningen mot Statens Kommuner och Regioner (SKR) som delvis finansierar registret, men även för att trogna och nya läsare snabbt ska kunna navigera i rapporten och hitta viktiga informationer.

Ni hittar därför nu nya rubriker som:

- o Registrets organisation och styrning.
- o Samverkan och samarbete.

- I Årsrapporten för NKCx/ Analys hittar ni i år en del nya kvalitetsindikatorer som rör HPV-självprovtagning.

Målsättningar för NKCx Verksamhetsberättelse och Årsrapport:

- Aktuell och relevant:

Vårt fokus är fortfarande att redovisa aktuella resultat från gynekologiska cellprovskontrollen, resultat ifrån spännande forskningsprojekt som rör hela cervixcancerpreventionen (det vill säga både från HPV-vaccination och screening) samt annan forskning med registrets data.

- Lättillgänglig:

Det vill säga, den här rapporten riktar sig lika mycket till professionen som är verksam inom screening: från den biomedicinska analytikern/cytodiagnostikern ute på labbet, verksamhetschefen för labbet, som den riktar sig till våra beslutsfattare, men den riktar sig även till alla vanliga kvinnor som deltar i cellprovskontrollen och vill veta mer

- Öppen och tydlig:

Läsaren ska snabbt och effektivt kunna navigera i verksamhetsberättelse och årsrapport, det ska vara tydligt vad vi redovisar och varför, det ska också vara lätt att hitta viktig information.

Sara Nordqvist Kleppe  
Redaktionsassistent

## Permanent utrotning av livmoderhalscancer i närtid

För 5 år sedan lanserade vi det så kallade FASTER ("Snabbare") -konceptet som en strategi för att snabbare kunna utrota livmoderhalscancer (1). Konceptet går ut på att erbjuda samtidig screening och HPV -vaccination, för att maximera den kombinerade effekten av båda åtgärderna. När FASTER-strategin används kan kvinnor som är HPV-negativa i screeningprovet vid vaccination få en glesare screening på grund av deras mycket låga risk - vilket kraftigt minskar behovet av screening (1). Vi har nu tagit fram ett något modifierat koncept - "Even Faster" (Ännu snabbare) - som specifikt syftar till att påskynda utrotningen av livmoderhalscancer.

Konceptet är baserat på 1) att använda HPV-virusets reproduktionstal (eller besläktade mått) för att bestämma de optimala åldersgrupperna för en kampanj med vaccinering & screening och 2) att när HPV inte längre cirkulerar i Sverige, nå ut till hela befolkningen med en screening-insats som hittar alla de förstadiet som HPV kan ha orsakat medan infektionen fortfarande sprids i Sverige.



Information om projektet finns under: <https://www.hpvcenter.se/utrotning/allman-information/>

Första steget är att undersöka den optimala åldern för en HPV-vaccinationskampanj genom att analysera varje åldersgrupps bidrag till cirkulationen av HPV-infektion i befolkningen. Detta kan göras med det basala reproduktionstalet ( $R_0$ ), ett mått på potentialen för spridning av en infektion i en specifik population. Om reproduktionstalet är mindre än 1 kommer infektionen att avta och försvinna.  $R$  är olika i olika befolkningar. I Sverige är sexuella kontaktmönster mycket åldersberoende och  $R_0$  över 30 års ålder är mycket låg. Eftersom  $R_0$  över 30 är låg, skulle infektionen snabbt skulle försvinna från befolkningen om åldersgrupperna under 30 år inte kunde överföra HPV-infektioner. Födelsekohorter i åldern 11–22 år har varit med i det skolbaserade vaccinationsprogrammet som startade 2012 och har haft mycket högt deltagande (>80%). Idag är det således främst åldersgrupperna 23–30 som upprätthåller cirkulationen av HPV-infektion i Sverige. Att inrikta sig på de födelsekohorter som kan generera en  $R_0$  på > 1 i en engångs HPV-vaccinationskampanj är troligen en snabb insats. Till exempel har de pågående Covid19-vaccinationskampanjerna redan nått 40% av världens befolkning (5.2 miljarder doser givna; 38 miljoner doser/dag) (ourworldindata.org den 20210830). För Sverige skulle en HPV-utrotningskampanj teoretiskt kunna slutföras på cirka 4 veckor om vaccinationerna utfördes i samma takt som i Covid-vaccinationskampanjen.

Covid-pandemin har också påmint oss om vikten av det faktiska reproduktionstalet ( $R$ ) för infektionskontroll. De flesta länder har systematiskt mätt  $R$  och justerat strategin mot Covid i enlighet med detta. Ett exempel på hur en epidemi kan utvecklas ges nedan: när SARS-CoV-2 kom in i Stockholm uppskattades den ha en  $R_0$  på 2,5 och spred sig snabbt. Bara några veckor senare var  $R$  under 1 och den första vågen av epidemin mattades av på relativt kort tid. I likhet med SARS-CoV-2 är HPV en potentiellt dödlig infektion, där det finns effektiva verktyg för att minska  $R_0$  till ett  $R$  under 1 (vacciner).

Om det inte är möjligt att bedöma  $R_0$  kan incidensen användas istället, eftersom incidensen är direkt beroende av  $R_0$ . Om incidensen inte heller är tillgänglig kan prevalens också användas som ett indirekt mått eftersom prevalensen kommer att toppa strax efter incidensen.

Det finns en vanlig missuppfattning att effekten av screening skulle ha en tillhörande tidskomponent och att fördelarna endast skulle vara mätbara på sikt, beroende på sjukdomens naturalhistoria. Anta att en hel befolkning skulle screenas och behandlas på en enda dag. Då skulle hela effekten av screeningprogrammet redan ha uppnåtts nästa dag.

Om HPV-infektionen inte längre cirkulerar gäller det att upptäcka och behandla alla förstadiet till livmoderhalscancer som HPV inducerade vid den tidpunkt då den fortfarande cirkulerade - en så kallad "close-out" screeningkampanj. HPV virusets biologi kommer att förenkla denna uppgift på flera sätt: i) i de åldersgrupper som deltar i vaccination & screening-kampanjen har de HPV-negativa kvinnorna inte nämnvärd risk ii) den snabba spontana utläkningshastigheten för HPV kommer att resultera i att de flesta nya infektioner kommer att ha försvunnit inom ett halvt år. De HPV som kan påvisas kommer då att vara långvariga infektioner, med ett högt prediktivt värde (PPV) för att det ska finnas ett behandlingskrävande förstadium iii) inkubationstiden från en

HPV-infektion till utveckling av ett förstadium är kort (uppskattad till cirka 2 år), vilket resulterar i att en kort tid efter att infektionen inte längre sprids kommer de flesta HPV-infektioner antingen att ha läkt ut eller utvecklats till ett förstadium, vilket ytterligare ökar PPV. Eftersom det är en engångskampanj blir kostnaden mycket mindre än för ett semi-permanent program (2). Hela den kvinnliga befolkningen kommer att behöva nås och det är väsentligt att genomföra praktiska försök med hur en sådan insats skulle kunna nå ut även till de kvinnor i befolkningen som inte deltar i det vanliga screeningprogrammet.

Joakim Dillner, Miriam Elfström och Kristina Elfgren

1. Bosch FX, Robles C, Díaz M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(2):119-32.

2. Portnoy A, Campos NG, Sy S, et al. Impact and Cost-Effectiveness of HPV Vaccination Campaigns. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(1):22-30.

3. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis*. 2016;213(2):199-205.

4. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J, Garnett GP. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer*. 2007 Feb 12;96(3):514-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6603575.



*Carina Eklund*  
Laboratoriesamordnare  
Karolinska Institutet

## Internationell kvalitetssäkring av HPV-testning intensifieras

Det internationella referenslaboratoriet för HPV bedriver kvalitetssäkring av HPV diagnostik genom att främja användning av validerade och standardiserade laboriemetoder som ger jämförbara resultat över hela världen. Referenscentret förvarar referenskloner av alla HPV typer samt delar ut officiella HPV-typnummer till nyupptäckta HPV typer. Den senast etablerade HPV typen är HPV 228. Dessa kloner skickas ut som referensmaterial i form av plasmider till laboratorier över hela världen. Sedan det internationella referenscentret flyttade till KI/Karolinska 2012 har HPV kloner skickats ut till 89 olika laboratorier.

Sedan 2017 är det internationella referenscentret även nationellt referenslaboratorium för HPV i Sverige, på uppdrag av Folkhälsomyndigheten. Det nationella referenslaboratoriet utför bland annat avancerad om-analys av prov från cervixcancer eller höggradiga förändringar (HSIL), om laboratorier i Sverige analyserat med resultatet HPV negativ.

Sedan 2008 har referenscentret skickat ut internationella kvalitetspaneler för HPV DNA typning. HPV DNA panelerna består av kodade prov med renad plasmid HPV DNA från de 13 HPV typer som har högst risk att orsaka cervixcancer (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 68) samt lågrisktyperna HPV 6 och 11. Sedan 2010 sker detta i samarbete mellan det internationella HPV referenscentret och EQUALIS, som distribuerar panelen till deltagare över hela världen.

I studien som gjordes 2019 deltog 78 laboratorier som skickade in resultat från 110 tester. Från 2008 fram till 2017 har andelen godkända ("proficient") laboratorier ökat från 25% till 73%, men trenden hade nu vänt och nu sågs en tillbakagång när endast 50 % av testerna var godkända för alla HPV typer utan något falskt positivt resultat (1). Med ett nytt anslag från Bill & Melinda Gates Foundation kommer vi nu att kunna utfärda ett årligt utskick av typningspaneler för att därigenom bidra till att kvaliteten på HPV-typningen ska kunna öka igen.

Anmälning till 2021 års internationella kvalitetspanel sker på [www.equalis.se/sv/produkter-tjanster/extern-kvalitetssakring/hpv-dna-typing-proficiency-study-456/](http://www.equalis.se/sv/produkter-tjanster/extern-kvalitetssakring/hpv-dna-typing-proficiency-study-456/)

HPV testning rekommenderas av Socialstyrelsen som primär testmetod i screeningen för cervixcancer sedan 2015. Det rekommenderas tester som kan typa HPV 16 och HPV 18, eftersom de typerna har högst risk att orsaka cervixcancer. Det finns idag flera kommersiella tester med hög kapacitet lämpliga för screening som ger resultat för fler HPV typer än HPV 16 och HPV 18, varför en utökad HPV-typning troligen kommer att användas inom screeningen i en nära framtid. Olika HPV typer har olika risk för utveckling av höggradig dysplasi och cervixcancer (2). För optimal HPV screening bör man känna till känslighet och specificitet för varje individuell HPV typ. Hög analytisk känslighet för HPV 16 och 18 ökar känsligheten för att upptäcka cervixcancer. Samma höga analytiska känslighet behövs inte för HPV 31, 33, 45 och 52. För dessa typer räcker det med om en större virusmängd kan detekteras, för att hitta de förstadiet till cervixcancer som dessa typer orsakar. Förutom dessa sex HPV-typer (HPV 16/18/45/31/33/52) så finns det ytterligare 7 HPV-typer som kan orsaka cancer, men i så sällsynta fall (<2% av cancerfallen) att det är tveksamt om det är en fördel att påvisa dem i screening.

En kvalitetspanel riktad till laboratorier som utför HPV screening med anpassad virusmängd för de 6 HPV typer som vanligen orsakar cancer planeras av referenscentret under 2022.

1. Eklund et al. *The 2019 HPV Labnet international proficiency study: Need of global Human Papillomavirus Proficiency Testing. J Clin Virol.* 2021 Aug

2. Hortlund et al. *Human papillomavirus load and genotype analysis improves the prediction of invasive cervical cancer. Int J. Cancer* 2021, Aug 11.



*Henrik Edvardsson*  
Patolog  
Karolinska Universitetssjukhuset

## **Unikt omfattande nationell omgranskning av normala cellprov tagna före cancer eller allvarliga förstadier till cancer.**

Kvinnorna i Sverige minskar sin risk för livmoderhalscancer med cirka 90 procent genom att delta i gynekologisk cellprovskontroll när man blir kallad. Under 2009 – 2018 har dock antalet cancerfall ökat med i medeltal 2,5% varje år, med den största ökningen från 2014 med ca 100 nya cancerfall årligen i landet. Som beskrivs på annan plats i denna årsrapport ses dock nu tecken på trendbrott i flera regioner och insjuknandet i cancer kan vara på väg ned igen.

Om trendbrottet beror på de åtgärder som infördes för att höja säkerheten i programmet (se Åtgärder nedan) samt om regionala skillnader i trendbrott beror på om Åtgärderna införts eller ej undersöks just nu.

NKCx slog tidigt larm om den ökande trenden och startade en nationell undersökning som visade att ökningen huvudsakligen fanns hos kvinnor som deltagit i cellprovtagning men haft ett normalt cellprov samt att ökningen varierar kraftigt över landet (1). Ökningen av cancer efter normalt cellprov (intervallcancer) samt den kraftiga regionala variationen kunde också bekräftas i den formella utredning som Socialstyrelsen publicerade ifjol (2).

Vi bad 2018 alla Sveriges cytologilaboratorier att lämna in data om förnyade granskningar av normala cellprov från kvinnor som senare fått livmoderhalscancer eller allvarliga förstadier till cancer. För varje fall togs ställning till om diagnosen ändrades, till vilken diagnos ev. ändring skedde samt om det var vätskebaserad cytologi eller den äldre metoden med utstryk av prov som använts.

Samtliga Sveriges laboratorier deltog med omgranskning av normala prover tagna innan cancer, vilket gjorde undersökningen internationellt unikt stor och heltäckande.

Omgranskningarna redovisades först i NKCx rapporter ”Nationell omgranskning av normala cellprov tagna innan livmoderhalscancer” och i ”Nationell omgranskning av normala cellprov tagna före fynd av allvarliga cellförändringar i vävnadsprov” (NKCx årsrapport 2019) och en sammantagen värdering av omgranskningarna är nu publicerat i en vetenskaplig tidskrift (3).

### **Omgranskning av normal cytologi före cancer**

För alla kvinnor som fått cancer 2008 – 2016 sökte NKCx fram om det fanns tidigare normala prover, upp till 16 år (2001 – 2016). Vi bad sedan laboratorierna att omgranska de normala cellproven tagna mellan 5 och 10 år före cancer som uppstått hos kvinnor 50 år och yngre. Samtliga laboratorier deltog och omgranskade mellan 13 till 197 prov/laboratorium, sammanlagt 1915 prov. För 30% av proven ändrades diagnosen till ej normalt prov (ASCUS eller mer, inklusive ej bedömbara prover).

### **Omgranskning av normal cytologi före allvarligt förstadium (HSIL och AIS)**

Från kvinnor med icke invasiv höggradig histologisk förändring (HSIL och AIS diagnosticerade 2012–2017) eftergranskades tidigare normala prover hos kvinnor 50 år eller yngre vid diagnostillfället med normal cytologi upp till 42 månader före HSIL/AIS.

Tabell 1: Omgranskning av normal cytologi (2001–2016) före cancer (2008–2016), antal ändrade fall/laboratorium/diagnosgrupp

Laboratorium	M09010	Ej bedömbart	M69710 ASCUS	M69719 ASC-H	M69720 Körtelcellsatypi	M80770 LSIL	M80772 HSIL	M80701 Skivepitelcancer	M80001 Annan malignitet	M69700 Oklar atypi	Antal ändrade diagnoser	Antal ändrade diagnoser	Antal eftergranskade fall	Andel ändrade diagnoser
1. Eskilstuna	1	0	1	3	0	2	0	0	0	0	0	7	41	17%
2. Sundsvall	0	2	1	6	0	1	0	1	0	1	12	43	28%	
3. Västerås	1	4	2	4	0	3	0	1	0	1	16	69	23%	
4. Sunderbyn	0	6	3	2	3	2	0	0	0	3	19	63	30%	
5. Malmö	0	2	3	9	0	0	0	2	0	3	19	51	37%	
6. Lund	0	14	2	1	0	2	0	0	0	5	24	47	51%	
7. Skövde	0	5	1	1	1	4	0	0	0	2	14	57	25%	
8. Linköping	0	14	3	2	6	4	0	2	0	0	31	116	27%	
9. Kristianstad	0	12	1	3	1	5	0	0	0	5	27	53	51%	
10. Gävle	0	10	1	1	3	6	0	0	0	0	21	58	36%	
11. Falun	2	0	3	5	1	3	6	0	0	0	20	92	22%	
12. St Göran	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	3	13	23%	
13. Helsingborg	0	2	0	3	0	3	0	1	0	3	12	59	20%	
14. Huddinge	0	11	0	11	14	1	1	7	1	1	47	173	27%	
15. Karlstad	0	2	6	6	5	2	0	1	0	1	23	96	24%	
16. Kalmar	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	4	46	9%	
17. Halmstad	3	5	3	13	0	2	0	0	0	0	26	91	29%	
18. Medilab	7	13	11	7	1	21	2	1	0	16	79	197	40%	
19. Karlskrona	0	4	3	8	1	6	1	2	0	1	26	36	72%	
20. Örebro	0	0	0	4	4	0	0	0	0	1	9	70	13%	
21. Borås	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	5	45	11%	
22. Växjö	0	1	0	2	0	0	0	0	1	2	6	25	24%	
23. Umeå	0	0	3	2	0	6	0	2	0	1	14	36	39%	
24. Uppsala	0	0	0	0	4	4	1	0	0	0	9	79	11%	
25. Jönköping	0	5	2	1	0	0	0	0	0	0	8	60	13%	
26. Trollhättan	0	7	0	1	1	7	1	0	0	1	18	35	51%	
27. Sahlgrenska	9	39	9	5	2	1	0	0	2	0	67	164	41%	
Alla lab	23	161	60	103	47	85	12	20	3	52	566	1915	30%	
Alla lab andel ändrade diagnoser	1%	8%	3%	5%	2%	4%	1%	1%	0%	3%	30%			

Tabell 2: Omgranskning av normal cytologi (2009–2017) före HSIL och AIS 2012-2017 – antal ändrade fall/laboratorium/diagnosgrupp

Laboratorium	M09010	Ej bedömbart	M69710 ASCUS	M69719 ASC-H	M69720 Körtelcellsatypi	M80770 LSIL	M80772 HSIL	M80701 Skivepitelcancer	M81401 AIS/adenocarcinom	M80001	Annan malignitet	M69700 Oklar atypi	Antal ändrade diagnoser	Antal eftergranskade fall	Andel ändrade diagnoser
1. Eskilstuna	2	18	7	0	2	9	0	0	0	0	0	0	38	252	15
2. Sundsvall	3	7	3	5	0	5	0	1	0	0	0	0	24	147	16
3. Västerås	2	19	7	2	15	5	0	1	0	0	0	0	51	320	16
4. Sunderbyn	0	32	19	3	14	20	0	0	0	0	0	0	91	313	29
5. Malmö	4	39	15	5	26	4	0	0	0	0	0	6	99	408	24
6. Lund	3	42	13	5	14	7	0	1	0	0	0	6	91	274	33
7. Skövde	6	39	7	1	10	10	0	0	0	0	0	1	74	332	22
8. Linköping	0	95	17	6	37	18	0	2	0	0	0	0	175	561	31
9. Kristianstad	6	25	11	4	7	8	0	1	0	0	0	0	62	175	35
10. Gävle	0	40	0	2	29	8	0	0	0	0	0	0	79	370	21
11. Falun	5	9	22	1	28	55	0	1	0	0	0	0	121	285	42
12. St Göran	0	15	7	2	1	0	0	0	0	0	0	0	25	124	20
13. Helsingborg	3	30	8	6	7	4	0	0	0	0	0	8	66	290	23
14. Huddinge	0	27	0	4	14	11	0	2	1	0	0	0	59	207	29
15. Karlstad	3	25	18	2	26	64	0	0	0	0	0	0	138	482	29
16. Kalmar	0	0	15	0	5	2	0	0	0	0	0	4	26	251	10
17. Halmstad	0	35	20	5	3	10	0	0	0	0	0	3	77	348	22
18. Medilab	0	67	14	7	5	19	0	0	0	0	0	19	128	595	22
19. Karlskrona	1	35	11	4	13	17	0	1	0	0	0	1	83	184	45
Alla laboratorier	38	599	214	64	256	276	0	10	1	0	0	48	1506	5918	25
Alla laboratorier andel ändrade diagnoser	1%	10%	4%	1%	4%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	25%		



19 laboratorier deltog med 124 till 595 omgranskade prov/laboratorium, sammanlagt 5918 omgranskade prov. För 25% av proven ändrades diagnosen till ej normalt prov (ASCUS eller mer, inklusive ej bedömbara prover).

Liknande men inte lika omfattande, omgranskningsprojekt har utförts i bland annat Finland, Nederländerna och Storbritannien.

### Slutsatser

- Det sågs tydliga skillnader mellan laboratorierna dels i andelen omvärderade prov och dels till vilka diagnoser omvärderingarna gjordes, både för prov tagna före cancer och före HSIL/AIS.
- Omgranskningarna var inte uttryckligen standardiserade, utan det förfarande för omgranskning som normalt användes lokalt användes även i det nationella projektet. Spridningen i andelen omvärderade fall och deras diagnoser var så pass stor att det är rimligt att anta att det åtminstone delvis berott på vilken procedur laboratorierna använt för omgranskning.
- Andelen normala prov tagna före cancer där diagnosen ändrades till ej normal ökade med i genomsnitt 4% varje år 2001 – 2016, vilket var statistiskt signifikant även med hänsyn tagen till möjliga störfaktorer.
- För landet som helhet fanns inte någon koppling mellan andelen ändrade diagnoser och övergången till vätskebaserad cytologi. Hos enskilda laboratorier kan ett sådant samband ha funnits.
- Eftergranskning av normal cytologi före invasiv cancer och före höggradiga icke-invasiva förändringar är redan obligatoriskt för ackrediterade laboratorier. Sättet som eftergranskningarna utfördes på och sättet som de redovisas och dokumenteras på varierade dock påtagligt från avdelning till avdelning.
- Andelen ändrade diagnoser överlag i Sverige (25%) var jämförbar med resultaten för liknande undersökningar i andra länder (4-6).

### Åtgärder och rekommendationer

- Kvalitets- och standardiseringsgruppen (KVASt) för cytologi har tagit fram tydligare instruktioner för hur eftergranskningar skall utföras, dokumenteras och redovisas.
- Inrapportering av utförda eftergranskningar skall från och med våren 2021 rapporteras in nationellt, för att dokumentera att eftergranskningarna är regelbundet utförda.
- Varje laboratorium bör kritiskt värdera sin egen andel allvarliga cellförändringar upptäckta i normala prov innan cancer eller HSIL/AIS.
- Vid förekomst av högriskvirus (HPV16 eller 18) skall normal cytologi granskas av 2 oberoende personer innan det får rapporteras ut.
- Screeningintervaller efter normal cytologi i närvaro av högriskvirus (HPV16/18) förkortas till 18 månader.

1. Dillner J, Sparén P, Andrae B, Strander B. Livmoderhalscancer ökar hos kvinnor med normalt cellprov. *Läkartidningen* 2018 Jun 5;115. pii: E9FD).

2. Nationell utvärdering livmoderhalscreening 2020. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-6-6800.pdf>

3. Edvardsson H., Wang J., Andrae B., et al. Nationwide re-review of normal cervical cytologies before high grade cervical lesions or before invasive cervical cancer. *Acta Cytologica*. doi: 10.1159/000515912

4. S Bulk et al. High-risk human papillomavirus is present in cytologically false-negative smears: an analysis of "normal" smears preceding CIN2/3 *J Clin Pathol* 2008;61:385–389. doi:10.1136/jcp.2006.045948

5. Lönnberg et al. Normal cytology before CIN3 or cancer. Low Proportion of False-Negative Smears in the Finnish Program for Cervical Cancer Screening *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19(2); 381–7. ©2010 AACR. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1038

6. NHSCSP AUDIT OF INVASIVE CERVICAL CANCER: NATIONAL REPORT 2009-2013 [https://www.qmul.ac.uk/wolfson/media/wolfson/news-amp-events/nhscsp-audit-invasive-cervical-cancerFeb\\_2014.pdf](https://www.qmul.ac.uk/wolfson/media/wolfson/news-amp-events/nhscsp-audit-invasive-cervical-cancerFeb_2014.pdf)



*Hanna Sahlgren*  
Processledare för Cervix-cancerprevention,  
RCC Mellansverige  
Överläkare i obstetrik och gynekologi,  
Kvinnokliniken Falun  
Doktorand,  
Karolinska Institutet

## Handläggning av HPV-positiva kvinnor som uppnått screeningprogrammets övre åldersgräns

Primär humant papillomvirus (HPV)-baserad screening har en högre känslighet för upptäckt av förstadium till livmoderhalscancer jämfört med cytologibaserad screening (Ronco et al., 2014). Nationellt HPV-baserat screeningprogram för cervixcancerprevention antogs i Sverige av Socialstyrelsen 2015 och av Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan i januari 2017. Den största förändringen i programmet är att screeningprovet analyseras primärt för HPV, och vid HPV-positivitet triageras cellprovet med cytologi i åldersgrupperna 30–70 år. Vid HPV-positivitet med negativ cytologi-triage rekommenderades att kvinnan tar om cellprovet efter tre år. Om analysen visar fortsatt HPV-positivitet (HPV-persistens) remitteras kvinnan för kolposkopi. I vårdprogrammet finns ingen rekommendation för kvinnor som tar sitt sista cellprov inom ramen för det organiserade screeningprogrammet som är HPV-positiva, och den optimala handläggningen är ännu inte känd.

Enligt europeiska guidelines från 2008 rekommenderas en kontrollerad implementering av HPV-baserad screening enligt en så kallad Randomised health care policy (RHP) design (Arbyn et al., 2008), som erbjuder möjligheten att utvärdera patientens och sjukvårdens upplevelse. Stockholm-Gotlandregionen införde primär HPV-baserad screening med RHP studiedesign 2012, genom att randomisera alla kvinnor som tog sitt sista cellprov inom ramen för screeningprogrammet antingen till primärt HPV-test eller till den gamla screening-policyn med cytologi-analys. I den första delen av studien kunde man visa att primär HPV-baserad screening hade en liknande känslighet för höggradiga cellförändringar som cytologi-baserad screening (Lamin et al., 2017).

Det primära syftet med den andra fasen av studien som publicerades 2020 (Sahlgren et al., 2019) var att utvärdera risken för höggradiga cellförändringar efter ett respektive tre års HPV-persistens hos kvinnor som tog sitt sista cellprov inom ramen för screeningprogrammet, genom att jämföra den kolposkopiska och histopatologiska bilden mellan grupperna. Primär HPV-baserad screening erbjöds till hälften av alla kvinnor bosatta i Stockholms/Gotlandregionen i åldern 56–64 år från januari 2012-maj 2014. Kvinnor som var HPV-positiva och cytologi-negativa remitterades för ett upprepat test efter 1 respektive 3 år. Vid HPV-persistens remitterades kvinnan sedan vidare för kolposkopi, inklusive riktade biopsier (blinda biopsier vid avsaknad av kolposkopisk lesion) och endocervikal provtagning. Biopsierna analyserades för histopatologi ("gold standard"). Cellprovet analyserades för både HPV (med typning) och cytologi. Diagnostiska koniseringar utfördes vid kolposkopisk lesion och/eller vid cytologisk eller histopatologisk avvikelse.

HPV-prevalensen var 5,5% (405/7325). Bland de 405 HPV-positiva kvinnorna var 313 cytologi-negativa och remitterades för ett upprepat cellprov, 176 kvinnor efter 1 år och 137 efter 3 år. Efter 1 år var 91/176 (52%) fortsatt HPV-positiva och efter 3 år var siffran 55/137 (40%) ( $p=0,042$ ) vilket innebär att en del kvinnor i 3-årsgruppen hade hunnit läka ut sina cellförändringar. Det procentuella antalet kvinnor som kom för kolposkopi var likartat mellan grupperna: 82/91 (90%) kvinnor i 1-årsgruppen och 45/55 (82%) i 3-årsgruppen. Vi fann ingen skillnad i histopatologiskt bekräftade höggradiga cellförändringar i 1-årsgruppen (19/82 kvinnor (23%)) jämfört med 3-årsgruppen (9/45 kvinnor (20%)) ( $p=0,353$ ). Det positiva prediktiva värdet (PPV) för höggradiga cellförändringar var högst vid HPV 16-persistens både vid 1 respektive 3 år (33,5% vs 25%). Vid uppföljning med registerlänkning för de kvinnor som föll bort fann man inga cancrar. Den

kliniska handläggningen av kvinnor med HPV-persistens kunde förbättras m h a endocervikal provtagning, blinda biopsier, diagnostiska koner och lokal östrogenbehandling. Både kvinnorna och sjukvården föreföll tolerera studien väl.

Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H., Herbert, A., Daniel, J., von Karsa, L. (Eds.), 2008. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Second Edition*. ed. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Lamin, H., Eklund, C., Elfström, K.M., Carlsten-Thor, A., Hortlund, M., Elfgrén, K., Törnberg, S., Dillner, J., 2017. Randomised healthcare policy evaluation of organised primary human papillomavirus screening of women aged 56-60. *BMJ Open* 7, e014788. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014788>

Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K.M., Tunesi, S., Snijders, P.J.F., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., Gilham, C., Giorgi-Rossi, P., Berkhof, J., Peto, J., Meijer, C.J.L.M., International HPV screening working group, 2014. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet Lond. Engl.* 383, 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)

Sahlgren, H., Elfström, K.M., Lamin, H., Carlsten-Thor, A., Eklund, C., Dillner, J., Elfgrén, K., 2019. Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program. *Am. J. Obstet. Gynecol.* <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.039>



*Tiia Lepp,*  
Läkare och utredare,  
Folkhälsomyndigheten

## HPV-vaccinationer i det nationella vaccinationsregistret 2020

Vaccination mot HPV minskar förekomsten av den främsta orsaken till livmoderhalscancer och är tillsammans med gynekologisk cellprovskontroll avgörande för förebyggande av livmoderhalscancer. Sedan 2010 ingår vaccination mot HPV i det nationella vaccinationsprogrammet för barn. Till augusti 2020 erbjöds vaccination flickor i årskurs 5 eller 6. Från och med augusti 2020 erbjuds vaccination mot HPV till alla barn oavsett kön i årskurs 5. Det är pojkar födda 2009 och senare som omfattas av vaccinationsprogrammet.

Vaccinationstäckning för HPV-vaccin baseras på uppgifter i det nationella vaccinationsregistret. Sedan 1 januari 2013 ska alla givna vaccinationer i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn rapporteras dit. Vaccinationsregistret är ett hälsodataregister som Folkhälsomyndigheten ansvarar för.

Årets vaccinationsstatistik gäller för vaccinationer med vaccinationsdatum t.o.m. den 31 december 2020 och har sammanställts för flickor födda 2003–2009 och pojkar födda 2009. Andelen vaccinerade definieras som andelen folkbokförda barn som har registrerade HPV-vaccinationer i det nationella vaccinationsregistret. Den verkliga vaccinationstäckningen beräknas vara något högre då det är en viss underrapportering i vaccinationsregistret.

### Flickor födda 2003–2008

Av alla flickor födda 2003–2008 var 86 procent vaccinerade med minst en dos och 80 procent med två doser. Vaccinationstäckning är högst i de yngre födelsekohorterna.

Tabell. Andelen flickor födda 2003–2008 med minst en respektive två registrerade doser av HPV-vaccin. Vaccinationer med vaccinationsdatum t.o.m. 2020-12-31.

Födelseår	Vaccinerade med minst 1 dos	Vaccinerade med 2 doser
2003	84,5	78,7
2004	83,2	77,7
2005	85,5	79,8
2006	87,7	82,5
2007	88,5	82,9
2008	87,6	61,4*

\*De flesta flickor födda 2008 går i årskurs 6 under läsåret 2020/21 och alla har därmed inte fått den andra dosen än.

Andelen flickor som är vaccinerade mot HPV har ökat över tid. Det är fler flickor som vaccineras enligt tidpunkten i schemat för vaccinationsprogrammet och även fler som vaccineras upp i äldre årskurser.

Kompletterande vaccinationer ska erbjudas flickor upp till 18 års ålder. Mer än 9000 flickor som hade fått någon dos av HPV-vaccin under 2020 var i åldern 14–18 år.

### **Barn födda 2009**

Introduktion av HPV-vaccination av pojkar fick en bra start och nästan lika många pojkar som flickor födda 2009 vaccinerades under höstterminen 2020. Till slutet av året hade 78 procent av pojkar och 84 procent av flickor fått första dosen av HPV-vaccin.

Statistik om HPV-vaccinationer redovisas på läns- och kommunnivå på Folkhälsomyndighetens webbsidor om statistik för HPV-vaccinationer:

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-hpv-vaccinationer>



*Jiayao lei,*  
Post-Doc, CCCP  
Karolinska Institutet

### **Sammanfattning av doktorsavhandlingen: "Prevention and prognosis of cervical cancer: the interplay of human papillomavirus, vaccination and screening"**

Human papillomavirus (HPV) vaccines and HPV screening tests provide the potential to eliminate cervical cancer as a public health problem. In order to achieve this goal, further understanding of the role of HPV, effectiveness of cervical screening and HPV vaccination as well as pragmatic change of current preventive practices are needed. On March 20, 2020, I defended my thesis entitled "Prevention and prognosis of cervical cancer: the interplay of HPV, vaccination and screening". My thesis addresses relevant research questions from current practice of cervical cancer prevention using nationwide Swedish registers including NKCCx, clinical data and biobank data. Research findings from my thesis could serve as evidence base for design of strategies towards elimination of cervical cancer.

Cervical screening is effective against the 2 major forms of cervical cancer (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma). However, effectiveness against less common histological types of cervical cancer was unknown. The less common types are usually highly aggressive and have worse prognosis. Based on a nationwide cervical cancer audit, we conducted a nested case-control study including 338 cases of adenosquamous cell carcinoma (ASC) and rare histological types of invasive cervical carcinoma (RICC) diagnosed during 2002-2011 in Sweden and compared their screening history with year-of-birth-matched healthy women. I found that screening with cytology was associated with decreased risk of ASC and RICC, but the magnitude of risk reduction in relation to cervical screening was less for RICC than for ASC. The majority of ASC and RICC cases were positive for HPV in tumor tissues.

HPV infection is established as the major cause of invasive cervical cancer. However, whether HPV status in the tumor is associated with subsequent prognosis of cervical cancer is controversial. In a nationwide population-based study, we included 2845 primary invasive cervical cancer cases diagnosed in Sweden during 2002–2011, and comprehensively tested diagnostic blocks for oncogenic HPV types and HPV types not established as oncogenic. We found that women with HPV-positive cervical tumors had a substantially better prognosis (39% lower excess mortality) than women with HPV-negative tumors. The difference of prognosis by tumor HPV status was robust, irrespective of age, cancer stage, and histological type.

The performance of cytology screening among HPV-vaccinated cohorts have been predicted to decline in vaccinated populations due to the decreased prevalence of cervical lesions. As high positive predictive value (PPV) is essential for achieving a favorable balance between health gains in detecting high-grade cervical lesions and adverse outcomes such as unnecessary referrals, such a decline of PPV could impact screening policies for young women. We included women born 1989–1993 who were resident in Sweden since the introduction of HPV vaccination and attended cervical screening at age 23, based on records from NKCCx. We found that vaccinated women had lower PPV of cytology for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse compared to unvaccinated women. The decrease in PPV was greater among women vaccinated before age 17 than those vaccinated at age 17–22.

HPV vaccination has shown to be effective in reducing the risk of HPV infection, genital warts and high-grade cervical lesions, however, the association between HPV vaccination and risk of invasive

cervical cancer at population level was lacking. We included around 1.6 million girls and women aged 10–30 during 2006–2017 in Sweden of which around 0.5 million were HPV vaccinated with at least one dose of the quadrivalent HPV vaccine. Overall HPV vaccination was related to a 63% lower incidence of invasive cervical cancer. Younger age at vaccination was associated with a more pronounced risk reduction (83% lower incidence when vaccinated before age 17).

In conclusion, my thesis found that:

- Cervical screening can effectively reduce the risk of ASC and RICC, which is beyond the established evidence that screening prevents the common types of cervical cancer.
- Tumor HPV status is associated with the prognosis of cervical cancer, which could add value to the clinically established prognostic factors.
- PPV of cytology for CIN2+ decreases in vaccinated women, indicating the need to improve the screening strategies for HPV vaccinated populations.
- For the first time, HPV vaccination was shown to effectively reduce the risk of cervical cancer at the population level: the ultimate goal of cervical cancer prevention.

Taken together, the studies in my thesis provide new knowledge that could help design cervical cancer prevention strategies and/or personalized treatment of cervical cancer.

1. Lei J, Andrae B, Ploner A, Lagheden C, Eklund C, Kleppe SN, Wang J, Fang F, Dillner J, Elfström KM, Sparén P. Cervical screening and risk of adenosquamous and rare histological types of invasive cervical carcinoma: population based nested case-control study. *BMJ*. 2019 Apr 3;365.

2. Lei J, Ploner A, Lagheden C, Eklund C, Kleppe SN, Andrae B, Elfström KM, Dillner J, Sparén P, Sundström K. High-risk human papillomavirus status and prognosis in invasive cervical cancer: A nationwide cohort study. *PLoS medicine*. 2018 Oct 1;15(10):e1002666.

3. Lei J, Ploner A, Lehtinen M, Sparén P, Dillner J, Elfström KM. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *British Journal of Cancer*. 2020 May 4:1-6.

4. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 1;383(14):1340-8.

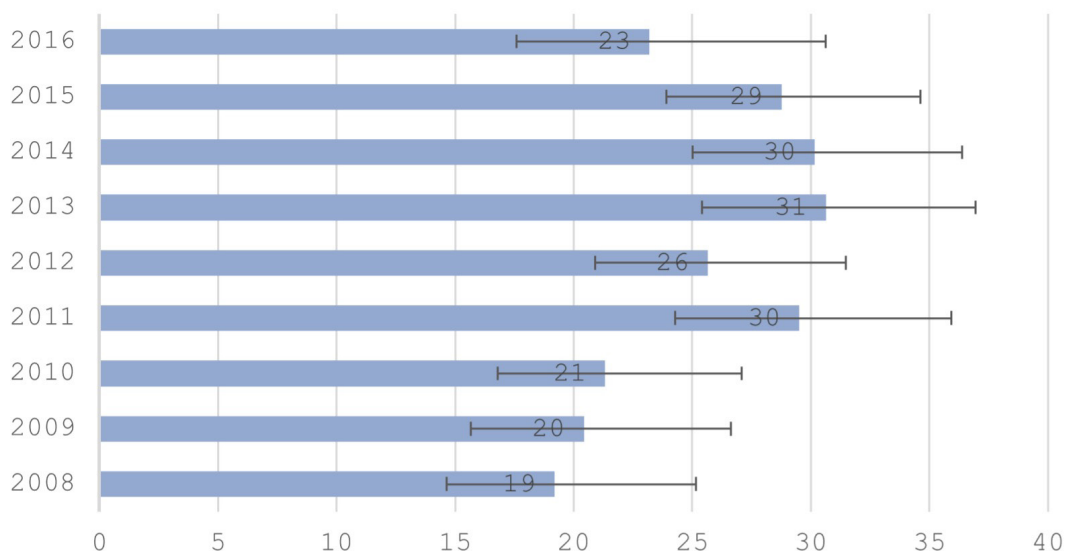
## Minskande tendens för intervallcancer

I många år har Sverige haft nationellt beslutade screeningprogram, men däremot inte någon systematisk uppföljning varken av om rekommendationerna följs eller av om effekterna blir de förväntade. Socialstyrelsens rapport 2020 "Nationell utvärdering av livmoderhalscreening" var därför en viktig insats för bättre förebyggande av cancer. Rapporten beskrevs utförligt i föregående års årsrapport. Det viktigaste utvärderingsmålet i rapporten (Cancer inom ett screening-intervall för kvinnor med normalt prov) kommer Socialstyrelsen att följa upp årligen. Resultaten kommer att varje år delges NKCx för publicering i NKCx årsrapport. Den mycket signifikanta ( $p < 0.01$ ) ökning av intervallcancer över tid som Socialstyrelsen rapporterade i fjol verkar ha börjat minska. Eftersom aktuella data för invasiv cervixcancer bara fanns till och med 2019 och eftersom ett screeningintervall är 3 år, så finns endast provtagningar till och med 2016 med i analysen (Figur nedan). Det har gjorts ett flertal stora förbättringar sedan 2015 (primärscreening med HPV, fortsatt HPV vaccination, inklusive vaccination av pojkar, förbättrade kvalitetssäkringsprogram bland annat med dubbel granskning av normala prover om de innehåller de farligaste HPV typerna 16/18 samt) kortare screeningintervall för kvinnor med HPV16/18). En minskad förekomst av intervallcancer var förväntad – men det är förstås mycket glädjande att se att så också verkar vara fallet.

I det nedersta diagrammet visas hur vanligt det är med cancer efter negativt provsvar per region. Befolkningen i olika regioner kan ha olika bakgrundsrisk för cancer, dock inte så här stora skillnader. I princip har varje region ett eget laboratorium, varför grupperingen per region också är ett mått på incidensen av cancer efter negativt provsvar för det regionala laboratoriet. Fortsatt uppmätning av cancerskyddet av normala provsvar samt årligen återkommande genomgångar av om det vid uppkomst av cancer funnits någon brist eller annan omständighet som hade kunnat förebyggas (s.k. revisioner eller "audit") är nu kärnan i det nationella kvalitetsarbetet för att ytterligare minska canceruppkomsten.

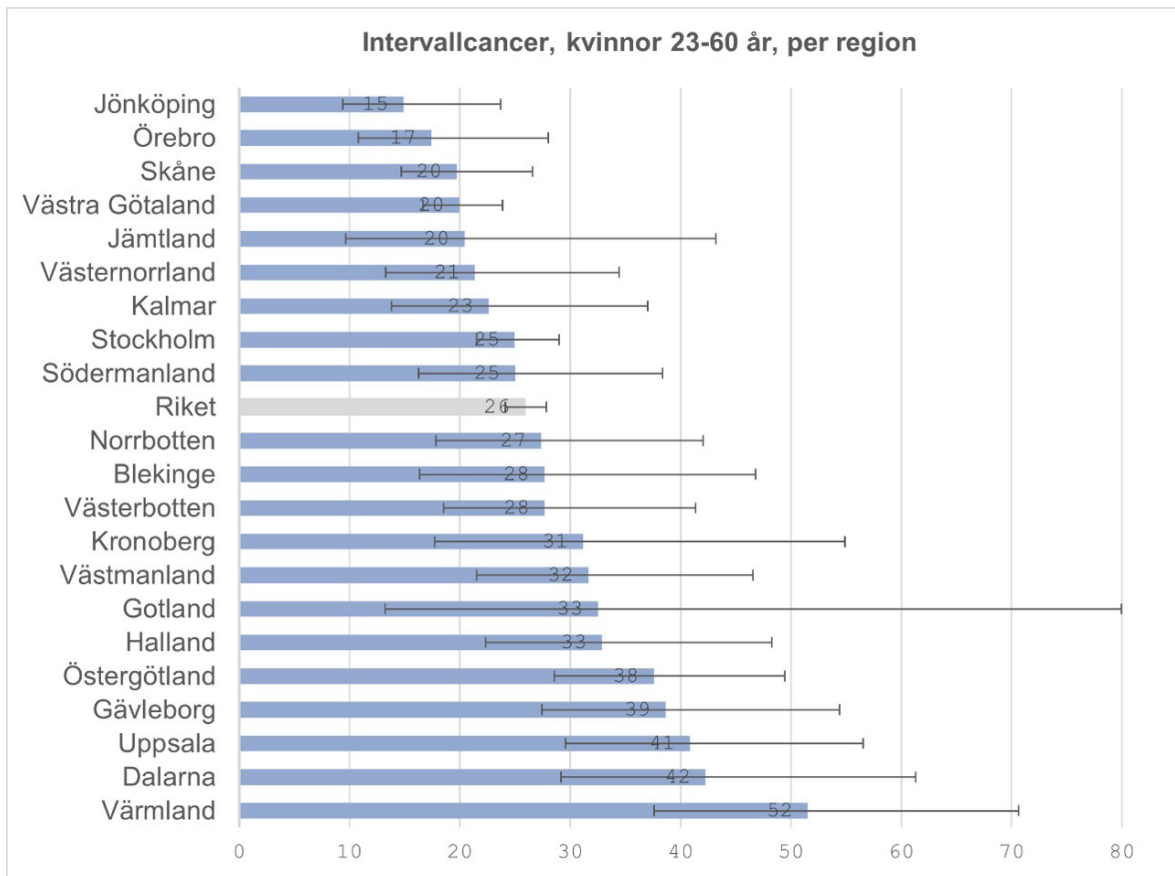
Joakim Dillner, Jiangrong Wang, Pär Sparén, Björn Strander, Henrik Edvardsson.

### Intervallcancer, kvinnor 23-60 år, per provtagningsår



Figur 1: Intervallcancer per 100 000 negativa prover inom screeningprogrammet för livmoderhalscancer, kvinnor 23-60 år, fördelat på provtagningsår. Åldersstandardiserade andelar med 95% konfidensintervall. Källa: Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx) och Cancerregistret Socialstyrelsen.





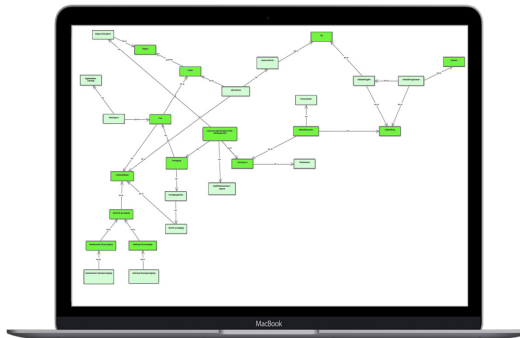
Figur 2: Intervallcancer per 100 000 negativa prover år 2008-2016 inom programmet för livmoderhalscreening, kvinnor 23-60 år. Åldersstandardiserade andelar med 95% konfidensintervall. Källa: Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx) och Cancerregistret Socialstyrelsen.

## NKCx anslutet till Vetenskapsrådets system för standardiserad beskrivning av variabler och datamängder i register – RUT.

Intervju med Ingela Hennert, verksamhetsarkitekt på Vetenskapsrådet, Enheten för data som strategisk resurs, om verktyget Register Utiliser Tool, RUT.

När startade projektet RUT?

-Det började 2013 när Vetenskapsrådet fick ett regeringsuppdrag att förbättra förutsättningarna för registerforskning. Man började med att identifiera de utmaningar forskare som vill använda sig av registerdata står inför. Man diskuterade vad som tar tid när man registerforskar, t ex vid begäran om utlämning av data, vid etiska prövningar, och hur man får kunskap om vilka register som finns, vad de innehåller osv. Ett registerdataråd inrättades för att förankra arbetet och våra aktiviteter. Sedermera utvecklades en portal, registerforskning.se, med information om hur man går tillväga, och RUT, som står för Register Utiliser Tool. RUT är en metadatatjänst som forskare går in i för att söka i olika typer av register som finns i Sverige, det kan vara kvalitetsregister, myndighetsregister från t ex Statistiska Centralbyrån eller Socialstyrelsen, det kan vara provsamlingar från biobanker. Forskare kan se om det finns intressanta variabler att använda i ens studie, under vilka tidsperioder dessa variabler finns, och vilka data man kan förvänta sig i dem.



Begreppsmodell för NKCx data om cytologi. Relationer mellan begreppen. Ljust gröna rutor mappar direkt mot registrets variabler i RUT. Mörkt gröna rutor saknar mappning och syftar till att förtydliga sammanhang.

Vad pågår nu i projektet?

-Vi uppdaterar kontinuerligt själva RUT-applikationens innehåll och dess gränssnitt. Innehållsmässigt handlar det om att ansluta metadata (information om variabler, värdemängder, populationer m m) från ytterligare register. Vi jobbar kontinuerligt med att ansluta forskningsintensiva register från olika slags registerhållare. Idag har vi ca 20 st register anslutna till RUT. Flera av dessa register kan dock innehålla så kallade subregister, ca 70 st är anslutna. De enskilda subregistren kan vardera ha en storlek (omfatta lika många variabler) som motsvarar ett enskilt register. Registren hos SCB är t ex väldigt stora. När vi lagrar metadata i RUT gör vi det enligt en standardiserad internationell modell för lagring av statistiskt metadata, GSIM (Generic Statistical Information Model). GSIM-modellen innehåller flera olika delar som vardera beskriver olika typer av lagring av statistisk metadata. RUT använder den del som beskriver begrepp och betydelse. Detta för att kunna tydliggöra och beskriva registerinnehåll på ett strukturellt enhetligt sätt som möjliggör jämförelser av metadata ur olika register. Det här gör att forskaren kan identifiera och matcha variabler från flera register till sin studie. Processen att ansluta ett nytt register innebär bl a att vi genomför ett antal olika workshops med registeransvariga personer. Vi behöver få information om vilka variabler som ska läsas in och som är utlämningsbara i registret och ritat tillsammans upp en strukturmodell över registret, där variablerna grupperats i olika ämnesområden för att visualisera hur registret är uppbyggt. Vi kopplar variabelnamn till begrepp och definitioner och relaterar dessa till generella begrepp och definitioner i registret och, i vissa fall, även till extern terminologi. Allt för att beskriva variabelernas sammanhang och betydelse så tydligt och informativt som möjligt. Detta visualiseras i en begreppsmodell.

Är begrepp i RUT mappade till internationell terminologi?

-Det beror på hur den registerhållande organisationen vill göra och om det finns någon extern terminologi att anknyta till. Inom det medicinska området finns t ex SNOMED, Systematized Nomenclature of Medicine, som översätts till svenska, och MeSH, Medical Subject Headings. Vi hjälper till och stöttar, men då det är representanterna för registren som är experter på själva innehållet i sitt register och ämnesområdet låter vi dem avgöra.

För mer information se: [www.registerforskning.se](http://www.registerforskning.se)

## Registrets organisation och styrning

### Registerhållare och styrgruppens sammansättning

NKCx/Analys registerhållare är Joakim Dillner. Charlotte Örndal är registerhållare för NKCx/Process. De tidigare delregistren är sedan 2012 hopslagna, så att NKCx är ett kvalitetsregister. Styrgruppen består av ytterligare 17 ledamöter däribland regionala processledare för cervixcancerprevention, experter inom ämnesområden: cytologi, patologi, virologi, gynekologi, statistik och epidemiologi. Styrgruppens aktuella sammansättning finns i tabellen nedan

Tabell. Styrgruppsmedlemmar för Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx). Senast uppdaterad: 2021-08-30..

Namn	Funktion/Expertis
Joakim Dillner	Ordförande i Styrgruppen, Registerhållare NKCx/ Analys. Grundare. Epidemiologi, Virologi
Charlotte Örndal	Registerhållare NKCx/Process. Gynekologi
Björn Strander	Grundare. Gynekologi
Anne Ekeryd-Andalen	Processledare RCC Väst
Christer Borgfeldt	Processledare RCC Syd
Charlotta Sävblom	Processledare RCC Stockholm/ Gotland
Miriam Elfström	Epidemiologi
Lena Silfverdal	Processledare RCC Norr
Lovisa Bergengren	Processledare RCC Uppsala-Örebro
Pär Sparén	Grundare. Epidemiologi, Statistik
Anna Palmstierna	Barnmorska
Anders Hjerpe	Cytologi
Karin Dahlin Robertsson	EQUALIS
Peter Horal	Klinisk Virologi
Hendrik Edvardsson	Klinisk Cytologi
Kristina Elfgrén	Obstetrik & Gynekologi
Irene Silverlo	Cytodiagnostiker
Annika Patthey	Patologi
Bengt Andrae	Grundare. Senior rådgivare

### Styrgruppsmöten

NKCx styrgrupp har under verksamhetsåret 2020-21 haft 5 protokollförda möten: 2020-01-17, 2020-03-06, 2020-06-15, 2020-09-17 och 2020-11-26, samt ett protokollfört möte under 2021 (fram till augusti 2021): 2021-03-18.

### Medarbetare

NKCx/ Analys har under 2020 (fram till juni 2021) haft två medarbetare som arbetat deltid för registrets räkning, en systemutvecklare (Pouran Almstedt) som ansvarar för databasen och tar fram rapporter och statistik, och en datasamordnare (Sara Nordqvist Kleppe) med ansvar för administration, årsrapporten och kvalitetsutveckling. Anknutna forskare som under året arbetat med registrets utveckling och/ eller data är Pär Sparén, Jiangrong Wang, Miriam Elfström och Joakim Dillner.

### Ekonomisk redovisning

#### Redovisning av verksamhetsåret 2020

NKCx har under 2020 innehaft ett anslag från Statens Kommuner och Regioner (SKR)'s satsning på Nationella Kvalitetsregister, om 1 200 000 kronor. Enligt överenskommelse har 900 000 kronor av anslaget förbrukats för licenskostnader av Processregistret. Utöver det har 27 484 kr förbrukats för tryckning och utskick av årsrapporten, resterande medel har använts som lönedel.

#### Budget för 2021

Inför verksamhetsåret 2021 beviljades NKCx 1 300 000 kronor av SKR, varav 800 000 kronor planeras att användas för Processregistret, resterande 500 000 kronor planeras att användas till

lönekostnader för en systemutvecklare och en datasamordnare, samt för tryck och distribution av årsrapporten. av årsrapporten.

## Samverkan och samarbeten

*Projekt Utrotning av Livmoderhalscancer i Sverige:* Arbetsgrupp tillsatt av RCC i Samverkans nationella arbetsgrupp mot livmoderhalscancer. Samordnas av arbetsgrupp bestående av Joakim Dillner (NKCx), Miriam Elfström (NKCx/NACx/RCC i Samverkan), Barbro Sjölander (Nätverket mot Gynekologisk Cancer), Karin Elinder (Cancerfonden) och Kristina Elfgren (Svensk förening för obstetrik & gynekologi, arbetsgrupp för prevention av cervixcancer).

*Arbetsgrupp för utredning av och åtgärd mot ökningen av incidensen av livmoderhalscancer:* Tillsatt på initiativ av NKCx. Joakim Dillner och Jiangrong Wang (NKCx/Analys), Björn Strander (NKCx/Process), Henrik Edvardsson (Svensk förening för Klinisk Cytologi) och Bengt Andrae (Svensk förening för obstetrik & gynekologi, arbetsgrupp för prevention av cervixcancer).

Redaktionsråd, *European Cancer Screening Report*. EU-uppdrag. Redaktionsmedlemmar: Joakim Dillner (NKCx), Miriam Elfström (NKCx/NACx).

*International Cancer Screening Network (ICSN):* Globalt nätverk av screeningorganisationer och experter. Ordförande: Miriam Elfström (NKCx/NACx)

Redaktionsråd, *WHO/IARC Handbook of cervical cancer screening:* Miriam Elfström (NKCx/NACx).

*Nordscreen.org:* Website for interactive public display of screening quality indicators in the Nordic countries. Joakim Dillner (NKCx; Founding member); Miriam Elfström and Jiangrong Wang (members).

*Nationell arbetsgrupp för framtagande av nytt nationellt vårdprogram inom cervixcancerprevention:* Ordförande Miriam Elfström (NACx/NKCx). Från NKCx deltar Joakim Dillner och Pär Sparén.

## Kommunikation

Registrets arbete kommuniceras i huvudsak via våra Nyhetsbrev, som kommer ut minst en gång om året. NKCx publicerade Verksamhetsberättelse och Årsrapport 2020, med data till och med 2019 som elektronisk publikation den 16 september 2020.

På vår hemsida: [www.nkcx.se](http://www.nkcx.se) finns tidigare årsrapporter, kvalitetsdata och viktig information om registret..

## Forskningsaktivitet

### Konferenser och seminarier

Beskrivning av kvalitetsregistrets verksamhet och resultat har presenterats och diskuterats i både internationella och nationella sammanhang:

**IPV (internationell konferens om genitala infektioner och cancer):** 2020 års konferens anordnades digitalt ifrån Barcelona, Spanien. Data från NKCx presenterades i 8 olika föredrag.

### Beviljade datauttag för forskning ur kvalitetsregistret

#### Verksamhetsåret 2020

**NKCx-2020-01: Kolposkopisk värdering med Swedescore och dess korrelation med histopatologi som en del i utvärdering av det svenska screeningprogrammet för livmoderhalscancer.**

Sökande: Emilia Alfonzo Rodriguez, Björn Strander.

Etiska tillstånd: EPN Dnr: 2020-02271

*Kvalitetsregistrets styrgrupp godkände ovanstående ansökan om uttag 2020-06-15.*

**NKCx-2020-02: Ofullständigt borttagande av höggradiga cellförändringar (CIN2+) och ris-**

**ken för återfall -Upp till 20 års uppföljning efter behandling**

Sökande: Sonia Andersson

Etiskt tillstånd: EPN Dnr: 04-679/3, 2013/763-32, 2013/542, 2010/944-3.

*Kvalitetsregistrets styrgrupp godkände ovanstående ansökan om uttag 2020-11-26.*

**NKCx-2020-03:Hur upptäcks livmoderhalscancer när HPV-analys används i Region Skåne?**

Sökande: Christer Borgfeldt.

Etiska tillstånd: EPN Dnr: 2013/390, 2018/466

*Kvalitetsregistrets styrgrupp godkände ovanstående ansökan om uttag 2020-11-26.*

**Verksamhetsåret 2021**

Inga ansökningar om datauttag har inkommit till och med 2021-08-31.

## Vetenskapliga publikationer baserade på kvalitetsregistret

Nationell samordning av olika kvalitetsutvecklingsprojekt, inklusive service med data och biostatistisk analys, är en viktig del av kvalitetsregistrets verksamhet. Registret har som vägledande princip att all kvalitetsuppföljning och kvalitetsutveckling bör göras på vetenskaplig grund och resultaten göras allmänt tillgängliga genom publikation. Registret står också till tjänst med data och assistans till olika forskningsprojekt inom området.

### Verksamhetsåret 2020

Alder, S., Megyesi, D., Sundström, K., Östensson, E., Mints, M., Belkić, K., Arbyn, M., Andersson, S., 2020.

*Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. American Journal of Obstetrics and Gynecology* 222, 172.e1-172.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.042>

Alfonzo, E., Holmberg, E., Sparén, P., Milsom, I., Strander, B., 2020. Risk of vaginal cancer among hysterectomised women with cervical intraepithelial neoplasia: a population-based national cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 127, 448–454. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16028>

Arroyo Mühr, L.S., Lagheden, C., Lei, J., Eklund, C., Nordqvist Kleppe, S., Sparén, P., Sundström, K., Dillner, J., 2020. Deep sequencing detects human papillomavirus (HPV) in cervical cancers negative for HPV by PCR. *Br J Cancer*. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01111-0>

Enerly, E., Berger, S., Kjaer, S.K., Sundström, K., Campbell, S., Tryggvadóttir, L., Munk, C., Hortlund, M., Joshi, A., Saah, A.J., Nygård, M., 2020. Use of real-world data for HPV vaccine trial follow-up in the Nordic region. *Contemporary Clinical Trials* 92, 105996. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.105996>

Gray, P., Kann, H., Pimenoff, V.N., Adhikari, I., Eriksson, T., Surcel, H.-M., Vänskä, S., Dillner, J., Faust, H., Lehtinen, M., n.d. Long-term follow-up of human papillomavirus type replacement among young pregnant Finnish females before and after a community-randomised HPV vaccination trial with moderate coverage. *International Journal of Cancer* n/a. <https://doi.org/10.1002/ijc.33169>

Kann, H., Hortlund, M., Eklund, C., Dillner, J., Faust, H., 2020. Human papillomavirus types in cervical dysplasia among young HPV-vaccinated women: Population-based nested case-control study. *International Journal of Cancer* 2020. <https://doi.org/10.1002/ijc.32848>

Kjaer, S.K., Nygård, M., Sundström, K., Dillner, J., Tryggvadóttir, L., Munk, C., Berger, S., Enerly, E., Hortlund, M., Ágústsson, Á.I., Bjelkenkrantz, K., Fridrich, K., Guðmundsdóttir, I., Sørbye, S.W., Bautista, O., Group, T., Luxembourg, A., Marshall, J.B., Radley, D., Yang, Y.S., Badshah, C., Saah, A., 2020. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine* 23, 100401. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100401>

Kjaer, S.K., Nygård, M., Sundström, K., Munk, C., Berger, S., Dzabic, M., Fridrich, K.E., Waldström, M.,

Sørbye, S.W., Bautista, O., Group, T., Luxembourg, A., 2020. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 1–7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1839292>

Lei, J., Ploner, A., Lehtinen, M., Sparén, P., Dillner, J., Elfström, K.M., 2020. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0850-6>

Lei, J., Ploner, A., Elfström, K.M., Wang, J., Roth, A., Fang, F., Sundström, K., Dillner, J., Sparén, P., 2020.

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 383, 1340–1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>

Louvanto, K., Aro, K., Nedjai, B., Bützow, R., Jakobsson, M., Kalliala, I., Dillner, J., Nieminen, P., Lorincz, A., 2020a. Methylation in Predicting Progression of Untreated High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Clin Infect Dis* 70, 2582–2590. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz677>

Louvanto, K., Eriksson, T., Gray, P., Apter, D., Baussano, I., Bly, A., Harjula, K., Heikkilä, K., Hokkanen, M., Huhtinen, L., Ikonen, M., Karttunen, H., Nummela, M., Söderlund-Strand, A., Veivo, U., Dillner, J., Elfström, M., Nieminen, P., Lehtinen, M., 2020b. Baseline findings and safety of infrequent vs. frequent screening of human papillomavirus vaccinated women. *Int. J. Cancer* 147, 440–447. <https://doi.org/10.1002/ijc.32802>

Nygård, M., Hansen, B.T., Kjaer, S.K., Hortlund, M., Tryggvadóttir, L., Munk, C., Lagheden, C., Sigurdardóttir, L.G., Campbell, S., Liaw, K.-L., Dillner, J., 2020. Human papillomavirus genotype-specific risks for cervical intraepithelial lesions. *Hum Vaccin Immunother* 1–10. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1814097>

Ponti, A., Basu, P., Ritchie, D., Anttila, A., Carvalho, A.L., Senore, C., Mallafré-Larrosa, M., Piccinelli, C., Ronco, G., Soerjomataram, I., Primić-Zakelj, M., Dillner, J., Elfström, M.K., Lönnberg, S., Vale, D.B., Tomatis, M., Armaroli, P., Giordano, L., Sankaranarayanan, R., Segnan, N., 2020. Key issues that need to be considered while revising the current annex of the European Council Recommendation (2003) on cancer screening. *Int. J. Cancer* 147, 9–13. <https://doi.org/10.1002/ijc.32885>

Sahlgren, H., Elfström, K.M., Lamin, H., Carlsten-Thor, A., Eklund, C., Dillner, J., Elfgren, K., 2020. Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 222, 253.e1-253.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.039>

Shen, Q., Lu, D., Andrae, B., Schelin, M.E.C., Sjölander, A., Cao, Y., Sparén, P., Fang, F., 2020. Risk of Injuries around Diagnosis of Cervical Cancer and Its Precursor Lesions: A Nationwide Cohort Study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29, 2230–2234. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0673>

Sundström, K., Elfström, K.M., 2020. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination? *PLoS Med* 17, e1003035. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003035>

Vänskä, S., Luostarinen, T., Baussano, I., Apter, D., Eriksson, T., Natunen, K., Nieminen, P., Paavonen, J., Pimenoff, V.N., Pukkala, E., Söderlund-Strand, A., Dubin, G., Garnett, G., Dillner, J., Lehtinen, M., 2020. Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. *J. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa099>

Wang, J., Andrae, B., Strander, B., Sparén, P., Dillner, J., 2020. Increase of cervical cancer incidence in Sweden in relation to screening history: population cohort study. *Acta Oncologica* 59, 988–993. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1764095>

## Verksamhetsåret 2021 (till och med 2021-08-31)

Arroyo Mühr LS, Guerendiain D, Cuschieri C, Sundström K, 2021. Human Papillomavirus Detection by Whole-Genome Next-Generation Sequencing: Importance of Validation and Quality Assurance Procedures. *Viruses* 13, 1323.

Arbyn, M., Simon, M., Peeters, E., Meijer, C.J.L.M., Berkhof, J., Cuschieri, K., Bonde, J., Oštrbenk Valenčak, A., Zhao, F.-H., Rezhake, R., Gultekin, M., Dillner, J., de Sanjosé, S., Canfell, K., Hillemanns, P., Almonte, M., Xu, L., Wentzensen, N., Poljak, M., 2021. 2020 List of human papillomavirus assays Suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>

Baisley, K.J., Whitworth, H.S., Chagalucha, J., Pinto, L., Dillner, J., Kapiga, S., de Sanjosé, S., Mayaud, P., Hayes, R.J., Lacey, C.J., Watson-Jones, D., 2021. A dose-reduction HPV vaccine immunobridging trial of two HPV vaccines among adolescent girls in Tanzania (the DoRIS trial) - Study protocol for a randomised controlled trial. *Contemp Clin Trials* 101, 106266. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106266>

Bergqvist, L., Kalliala, I., Aro, K., Auvinen, E., Jakobsson, M., Kiviharju, M., Virtanen, S., Dillner, J., Nieminen, P., Louvanto, K., 2021. Distribution of HPV Genotypes Differs Depending on Behavioural Factors among Young Women. *Microorganisms* 9. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040750>

Borgfeldt, C., Söderlund-Strand, A., Flygh, L.D., Forslund, O., 2021. HPV73 in cervical cancer and distribution of HPV73 variants in cervical dysplasia. *Int J Cancer.* <https://doi.org/10.1002/ijc.33590>

Carlander C, Lagheden C, Eklund C, Nordqvist Kleppe S, Dzabic M, Wagner P, Sparén P, Dillner J. Non-vaccine HPV genotype common in women with HIV failing cervical precancer treatment. *AIDS*, 2021. In press.

Edvardsson H, Wang J, Andrae B, Sparén P, Strander B, Dillner J., 2021 Nationwide Rereview of Normal Cervical Cytologies before High-Grade Cervical Lesions or before Invasive Cerv Cancer. *Acta Cytol.* 2021 Jun 2:1-8. doi: 10.1159/000515912.

Eklund, C., Mühr, L.S.A., Lagheden, C., Forslund, O., Robertsson, K.D., Dillner, J., 2021. The 2019 HPV Labnet international proficiency study: Need of global Human Papillomavirus Proficiency Testing. *J Clin Virol* 141, 104902. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104902>

Elfström, K.M., Eklund, C., Lamin, H., Öhman, D., Hortlund, M., Elfgrén, K., Sundström, K., Dillner, J., 2021. Organized primary human papillomavirus-based cervical screening: A randomized healthcare policy trial. *PLoS Med* 18, e1003748. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003748>

Ernstson, A., Forslund, O., Borgfeldt, C., 2021. Promotion of Cervical Screening among Long-term Non-attendees by Human Papillomavirus Self-sampling. *J Cancer Prev* 26, 25–31. <https://doi.org/10.15430/JCP.2021.26.1.25>

Gray, P., Kann, H., Pimenoff, V.N., Eriksson, T., Luostarinen, T., Vänskä, S., Surcel, H.-M., Faust, H., Dillner, J., Lehtinen, M., 2021. Human papillomavirus seroprevalence in pregnant women following gender-neutral and girls-only vaccination programs in Finland: A cross-sectional cohort analysis following a cluster randomized trial. *PLoS Med* 18, e1003588. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003588>

Hellsten, C., Ernstson, A., Bodelsson, G., Forslund, O., Borgfeldt, C., 2021. Equal prevalence of severe cervical dysplasia by HPV self-sampling and by midwife-collected samples for primary HPV screening: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer Prev* 30, 334–340. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000693>

Hortlund, M., van Mol, T., Van de Pol, F., Bogers, J.-P., Dillner, J., 2021. Human Papillomavirus Load and Genotype Analysis Improves the Prediction of Invasive Cervical Cancer. *Int J Cancer.* <https://doi.org/10.1002/ijc.33519>

Partanen, V.-M., Dillner, J., Tropé, A., Ágústsson, Á.I., Pankakoski, M., Heinävaara, S., Sarkeala, T., Wang, J., Skare, G.B., Anttila, A., Lönnberg, S., 2021. Comparison of cytology and human papillomavirus-based primary testing in cervical screening programs in the Nordic countries. *J Med Screen* 969141321992404. <https://doi.org/10.1177/0969141321992404>

Puricelli Perin, D.M., Christensen, T., Burón, A., Haas, J.S., Kamineni, A., Pashayan, N., Rabeneck, L., Smith, R., Elfström, M., Broeders, M.J.M., International Cancer Screening Network ICSN, 2021. Interruption of cancer screening services due to COVID-19 pandemic: lessons from previous disasters. *Prev Med Rep* 101399. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101399>

Robles, C., Bruni, L., Acera, A., Riera, J.C., Prats, L., Poljak, M., Mlakar, J., Oštrbenk Valenčak, A., Eriksson, T., Lehtinen, M., Louvanto, K., Hortlund, M., Dillner, J., Faber, M.T., Munk, C., Kjaer, S.K., Petry, K.U., Denecke, A., Xu, L., Arbyn, M., Cadman, L., Cuzick, J., Dalstein, V., Clavel, C., de Sanjosé, S., Bosch, F.X., 2021. Determinants of Human Papillomavirus Vaccine Uptake by Adult Women Attending Cervical Cancer Screening in 9 European Countries. *Am J Prev Med* 60, 478–487. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.08.032>

Sundström, K., Herweijer, E., Wang, J., 2021. Cervical screening in high-income countries: the need for quality assurance, adjunct biomarkers and rational adaptation to HPV vaccination. *Prev Med* 144, 106382. <https://doi.org/10.1016/j.ympmed.2020.106382>

Sundström, K., Lamin, H., Dillner, J., 2021. Validation of the cobas 6800 human papillomavirus test in primary cervical screening. *PLoS One* 16, e0247291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247291>

Wiik, J., Nilsson, S., Kärrberg, C., Strander, B., Jacobsson, B., Sengpiel, V., 2021. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med* 18, e1003641. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003641>

Vänskä, S., Luostarinen, T., Lagheden, C., Eklund, C., Kleppe, S.N., Andrae, B., Sparén, P., Sundström, K., Lehtinen, M., Dillner, J., 2021. Differing Age-Specific Cervical Cancer Incidence Between Different Types of Human Papillomavirus: Implications for Predicting the Impact of Elimination Programs. *Am J Epidemiol* 190, 506–514. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa121>

## Doktorsavhandlingar med data och/eller service från NKCx

### Verksamhetsåret 2020

March 2020, **Jiayao Lei**, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, Karolinska Institutet: *Prevention and prognosis of cervical cancer: the interplay of human papillomavirus, vaccination and screening.*

October 2020, **Hanna Kann**, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet: *Vaccine Effectiveness Against HPV Infections.*

### Verksamhetsåret 2021 (till juni 2021)

Juni 2021, Maria Hortlund, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet: *Human papillomavirus as a target for cancer prevention.*

## Priser och utmärkelser relaterade till NKCx

### Verksamhetsåret 2020

Jiayao Leis avhandling ”*Prevention and prognosis of cervical cancer: the interplay of human papillomavirus, vaccination and screening.*” förärdades under 2020 Dmitris N. Chorofas-priset för vetenskaplig excellens inom området medicinsk vetenskap.

### Verksamhetsåret 2021

Jiayao Lei tilldelades den 19 maj 2021 Dan Grandérs minnespris för bästa avhandling inom cancerforskning för sin avhandling med titeln: ”*Prevention and prognosis of cervical cancer: the interplay of human papillomavirus, vaccination and screening.*”

## Rapporter med data och /eller service från NKCx

### Verksamhetsåret 2020

Socialstyrelsen, 2020. Nationell utvärdering livmoderhalsscreening. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-6-6800.pdf>

### Verksamhetsåret 2021

Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx): Nordqvist Kleppe S, Dillner J, Elfström M. Utvärdering av dubbelprovet, med primär testning för HPV och cytologi, vid 41 års ålder i det svenska screeningprogrammet mot livmoderhalscancer. 2021. Rapport publicerat online: [https://nkcx.se/templates/Rapport\\_dubbelprov\\_2020113.pdf](https://nkcx.se/templates/Rapport_dubbelprov_2020113.pdf).



# Årsrapport med analysdata till 2020

## Sammanfattning

Året 2020 innebar en utmaning för cervixcancerpreventionen, eftersom SARS-CoV-2 pandemin gjorde det svårt eller omöjligt att ta screeningprov utan att orsaka smittfarlig trängsel. Flera regioner ställde helt enkelt in screeningen. I årsrapporten kan vi dock se att preventionen i det stora hela kunnat bedrivas på ett normalt sätt i alla fall.

Målgruppen för screening 2020 är 2 950 711 kvinnor mellan 23 och 70 år. Andelen kvinnor i befolkningen som har fått kallelse till provtagning i enlighet med rekommendation är trots pandemin över 90,9% i alla regioner. Det är endast en måttlig försämring jämfört med året innan pandemin.

Täckningsgraden för kvinnor mellan 23 och 70 år (treårigt intervall 23–50 år, sjuårigt 51–70 år) i hela riket var 83% år 2020, vilket är en fortsatt förbättring. Det har i synnerhet varit en höjning av täckningsgraden i den övre åldersgruppen 61–70 år från ca. 50% (2019) till 55% (2020). Även i åldersgrupperna 23–26 år och 26–30 år har täckningsgraden ökat.

I hela landet utfördes 500 235 HPV-tester under 2020, vilket endast var en liten minskning från de 511 664 HPV-tester som utfördes 2019.

Även andelen höggradiga cellförändringar (HSIL), CIN 2 eller högre (CIN2+), som har följts upp med vävnadsprov inom 1 år var på en god nivå, 96% för riket. För alla landsting, utom ett, var uppföljningen inom ett år över 90%.

Med tanke på omständigheterna kan man säga att preventionen kunnat hålla ställningarna och efter pandemin bör det vara möjligt med att fortsätta förbättra preventionen.

## Inledning

Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx) har som mål att skapa en faktabaserad vetenskaplig grund för att förebygga livmoderhalscancer i Sverige, samt att systematiskt och regelbundet följa omfattningen och resultaten av denna prevention. NKCx presenterar resultaten och ger också förslag som kan leda till förbättring. NKCx verkar också för en fullgod och jämlik prevention, oavsett var i Sverige en kvinna är bosatt.

## Deltagande enheter

Alla laboratorier inom patologi/cytologi/mikrobiologi som utför HPV-analys och/eller cytologiska och histopatologiska undersökningar på prover från livmoderhalsen rapporterar till NKCx. Kallelsedata och spärrlistor levereras oftast av samma laboratorier. En sammanställning av de rapporterade enheterna finns på vår hemsida.

## Insamling och kvalitetskontroll av data

Information om alla gynekologiska cellprover (det vill säga alla cytologi- och HPV-prov, både för screening och andra indikationer), vävnadsprover med gynekologisk lokalisering, samt kallelser till gynekologisk cellprovtagning i landet samlas in. Täckningen år 2020 för kallelser, cellprover med HPV eller cytologisk analys och vävnadsprover med gynekologisk lokalisering är 100%.

NKCx har en standardiserad process (se Figur 1) för insamling av data, rådgivning till laboratorier för överföring av datafiler till NKCx, inläsning av alla insända filer, kontroll av innehållet av dataleveranserna, kommunikation med laboratorier och experter för utredning av oklarheter som t.ex. för att tolka nya diagnoskoder som inte använts förut, översättning av data till en nationell nomenklatur och skapande av rapporter för kontroll av leveranserna från alla laboratorier. Vi har implementerade standardrutiner för kontroll av data och automatiserade rutiner för analysering av data och skapande av rapporter.

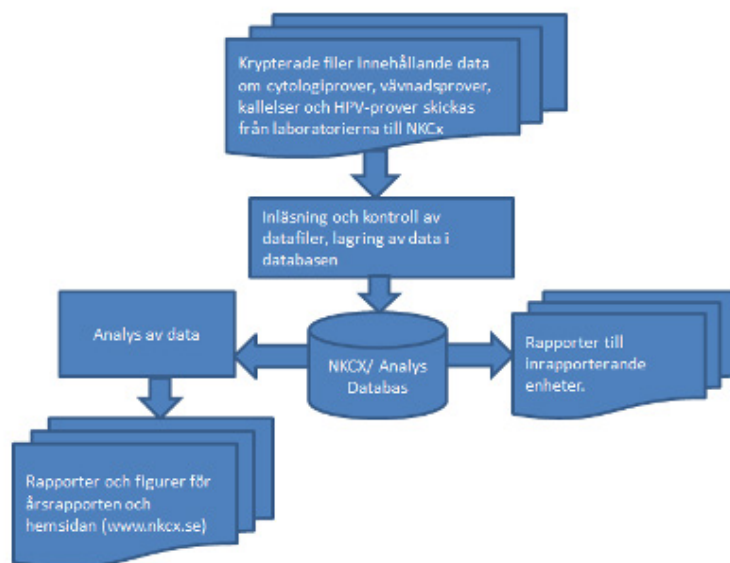
Prover och kallelser registreras i olika labbdatasystem i olika landsting. Formaterna är lite olika och alla system har inte någon färdig möjlighet att exportera data. Vi rekommenderar att de skriptfiler som skrivits av NKCx används för export, eftersom uttagen från varje laboratorium då blir likadana. Varje gång ett landsting byter system genererar det arbete för oss att tolka data i filerna, dock inte mer än att det är överkomligt.

Data levereras som textfiler enligt ett fördefinierat format, där all leverans av data till registret sker i krypterad form över internet eller på CD-skiva skickad med rekommenderad post.

Kvalitetsrapporter om data skickas först till inrapporterande enheter för kontroll. Det är väldigt viktigt för oss att kommunicera med nyckelpersoner på laboratorierna så att vi får rätt information om hur databasen är uppbyggd, hur uttaget har gjorts och vilka koder som används. Det uppstår kontinuerligt nya koder, men de senaste åren har vi kunnat översätta nästan alla koder tack vare samarbetet med den kunniga personalen på laboratorierna. Tack vare ett gott samarbete med laboratorierna tar det numera endast ett par månader att samla in alla data, kontrollera dem, samt skapa kvalitetsrapporter och figurer för hemsidan [www.nkcx.se](http://www.nkcx.se) samt för Årsrapporten.

Nya labbdatasystem, nya screeningprogram (som HPV-baserad screening) och flödet av nya, okända koder kräver ändringar i rutiner, anpassning av alla våra program och eventuellt extra kontroller för att säkra kvaliteten av databasen. Vi kämpar hårt för att standardisera och automatisera våra rutiner i ett snabbt föränderligt vårdlandskap.

Figur 1: Process för insamlingen av data till NKCx och rapporter



## Analysdatabasen för Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention

Databashanteraren som används för registret är Microsoft SQL Server 2016. Systemet speglas automatiskt på s.k. Raid1-diskar och säkerhetskopieras dessutom dagligen automatiskt till en bandrobot. Databasen är placerad i en fysiskt skyddad serverhall med brand- och intrångsskydd. Behörigheten till denna hall är strikt begränsad till personal som sköter driften av utrustningen.

Databasen är strukturerad på ett sådant sätt att kvalitén på inrapporterade data kan analyseras och förbättras. Saknade uppgifter, dubletter och liknande kan rättas på ett systematiskt sätt tack vare en normaliserad struktur som gör det lättare att hitta oklarheter i de data som ingår i kvalitetsregistret. Rutiner för översättning av de olika klassificeringssystemen till en gemensam SNOMED-kod enligt den nationella nomenklaturen har tagits fram, vilket är en förutsättning för tolkning och analys av cellprovtagningen i Sverige som helhet och för att jämföra olika laboratorier och regioner.

## Datavolym i NKCx

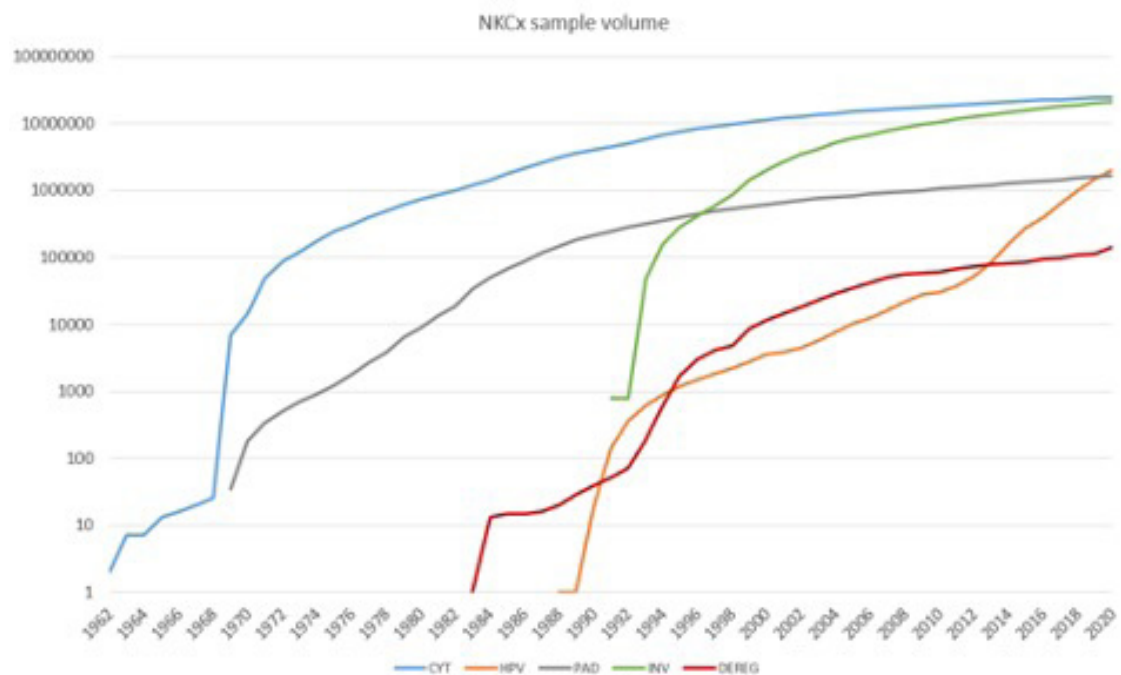
NKCx har data om 21 120 661 kallelser, 24 510 841 cellprov analyserade med cytologi, 2 004 854 cellprov analyserade med HPV och 1 670 732 vävnadsprov. Sammanlagt har 4 881 620 kvinnor minst en uppgift i registret (Tabell 1).

Tabell 1: Datavolym i NKCx år 2019

Datavolym i NKCx	Kumulativt antal	Antal år 2020	Förändring mot 2019
Kvinnor (med data i NKCx)	4 854 967		
Kvinnor på spärrlista	148 049	55 357	+192%
Inbjudningar	21 120 661	910 914	-22%
Cytologi	24 510 841	389 321	-20%
HPV	2 004 854	500 235	-2%
PAD	1 670 732	73 173	+1%

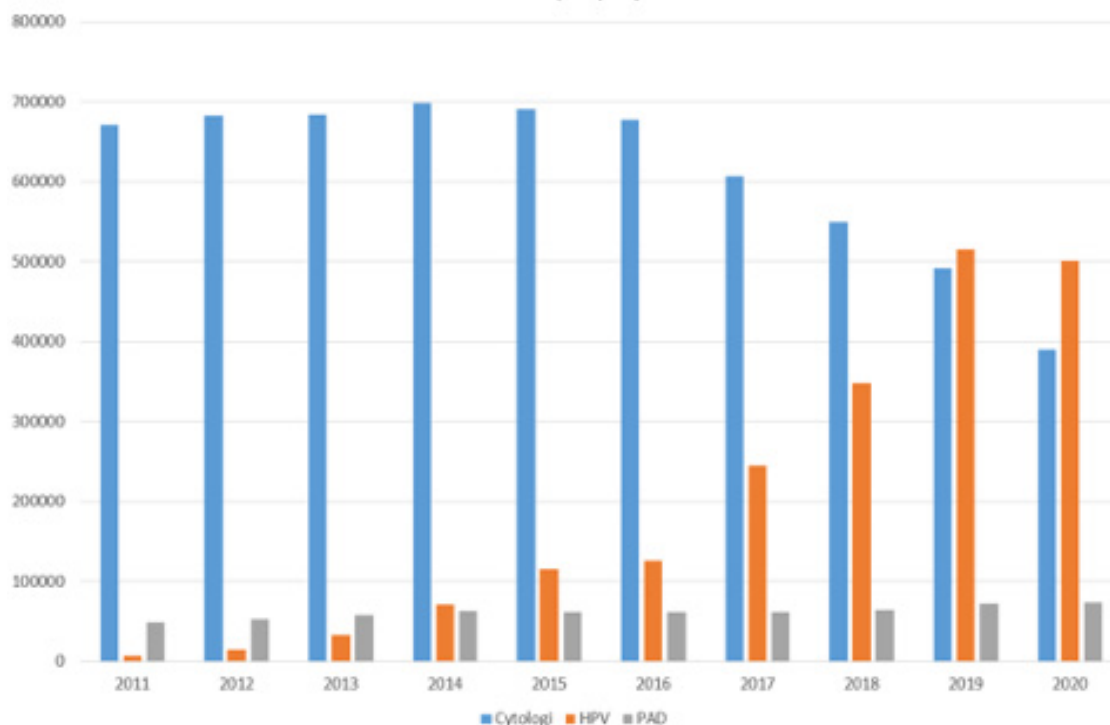
I Figur 2 visar hur registrets totala volym har ökat över tid och i figur 3 hur många prov som registrerats per år de senaste 10 åren.

Figur 2: Kumulativt antal prov i NKCx: cytologi (blå), PAD i cervix/ T83 (grå) och HPV (orange), samt antal inbjudningar (grön) och antal kvinnor på spärrlista (röd)



Registrets volym ökar stadigt sett över tid, för cytologi och PAD finns data från 1960-talet, ökningen för cytologi och PAD har varit ganska konstant sedan 1990. Data från HPV-analyser finns från 1990-talet, och har sedan dess ökat markant sedan dess.

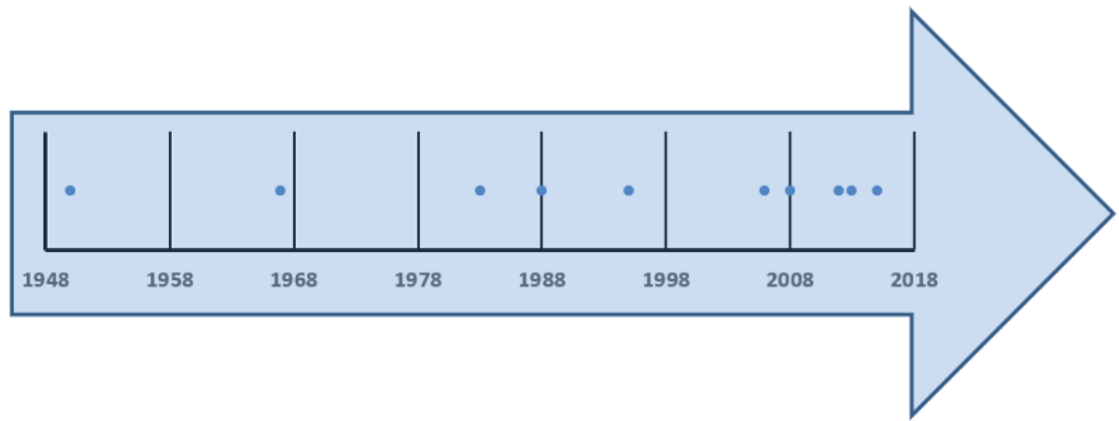
Figur 3: Antal prov per år i NKCx från 2011 till 2020 cytologi (blå), HPV (orange) och PAD i cervix/ T83 (grå).



Innan 2015 har provvolymen för cytologi varit ganska konstant på ca. 600 000 till 700 000 prov per år, men med en tydligt avtagande trend sedan 2015. Samtidigt ökar antalet HPV prov stadigt. För PAD ökar antalet prov något och ligger nu på ca. 70 000 prov per år. Antalet kallelser är ganska konstant.

Figur 4 visar de viktigaste förändringarna i cervixcancerpreventionen över tid, och synliggör bland annat den ökade betydelsen för HPV-analyser. Vilket även ses tydligt i data (figur 3).

Figur 4: Tidslinje cervixcancerprevention

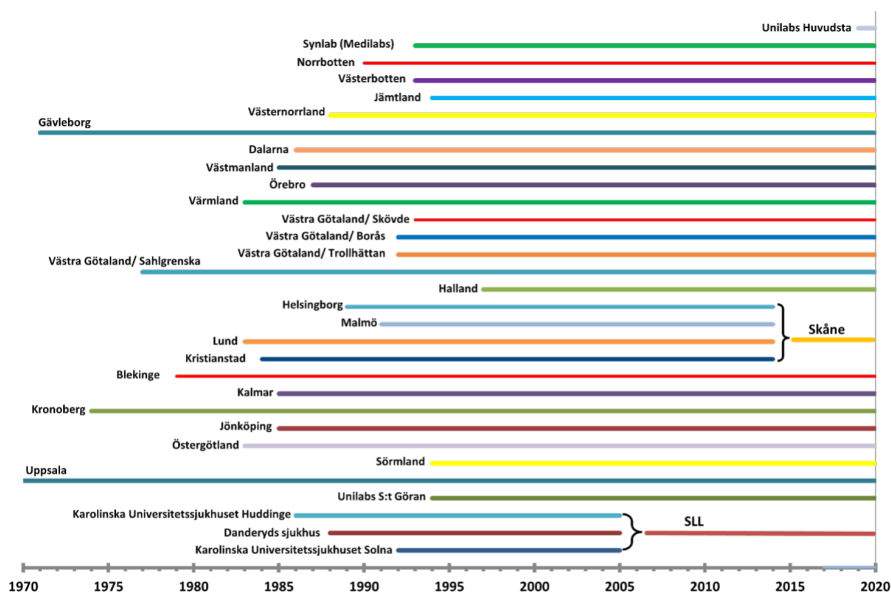


År	Händelse
1950	Cervixcancer näst vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige
1967	Organiserad gynekologisk hälsokontroll införs
1983	Cervixcancerframkallande HPV upptäcks (Harald zur Hausen)
1988	Första HPV-testet godkänt av FDA
1995	Swedescreen, världens första randomiserade prövning av HPV-screening, startas. Prövningen är registerbaserad och baseras på en föregångare till NKCx.
2006	Första HPV vaccinet godkänns i Sverige
2008	EU rekommenderar HPV som alternativ till cytologi för screening.
2011	NKCx bildas i sin nuvarande form.
2013	Cervixcanceruppkomsten på sin lägsta nivå någonsin i Sverige.
2015	Både EU och Socialstyrelsen i Sverige rekommenderar HPV som förstahands metod för cervixscreening i vissa åldrar. Programmets övre åldersgräns justeras uppåt.
2019	NACx tillsätter arbetsgrupp ("Task Force") för utrotning av livmoderhalscancer i Sverige.
2020	Vaccination av pojkar i det allmänna vaccinationsprogrammet införs.

## Cytologiprover

Vissa laboratorier (Gävle, Göteborg, Karlskrona, Växjö, Uppsala) har rapporterat data som går tillbaka ända till 1970-talet, medan rapporteringen från merparten av laboratorierna börjar under 1980-talet, och för vissa först under 1990-talet (Figur 5).

Figur 5: Rapportering av cytologiprover i det nationella kvalitetsregistret.



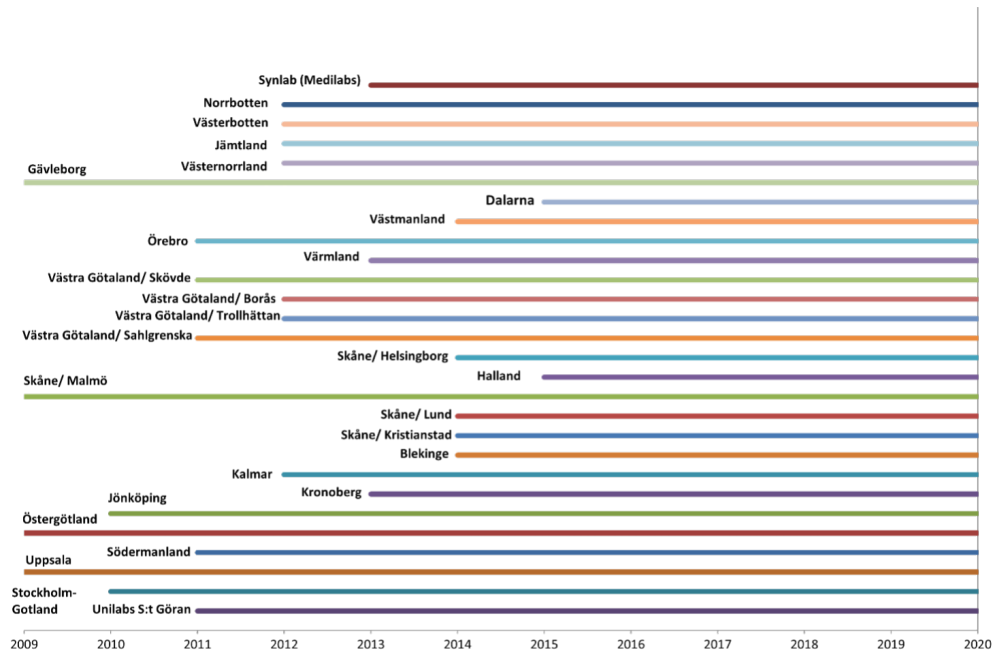
\*På grund av sammanslagning täcker exporten från Karolinska Universitetslaboratoriet (SLL) alla de tre laboratorierna i Danderyd, Solna och Huddinge. Data från Region Skåne levereras av Lund och Helsingborg sedan 2015.



## HPV-prover

Cellprover analyserade för HPV finns från 2007 och framåt. Sedan 2015 redovisar alla laboratorier sina HPV-tester till NKCx (Figur 6). Tidiga HPV-test utgörs av reflex-test efter cytologi, sedan 2012 förekommer i ökande utsträckning primära HPV-test för screening.

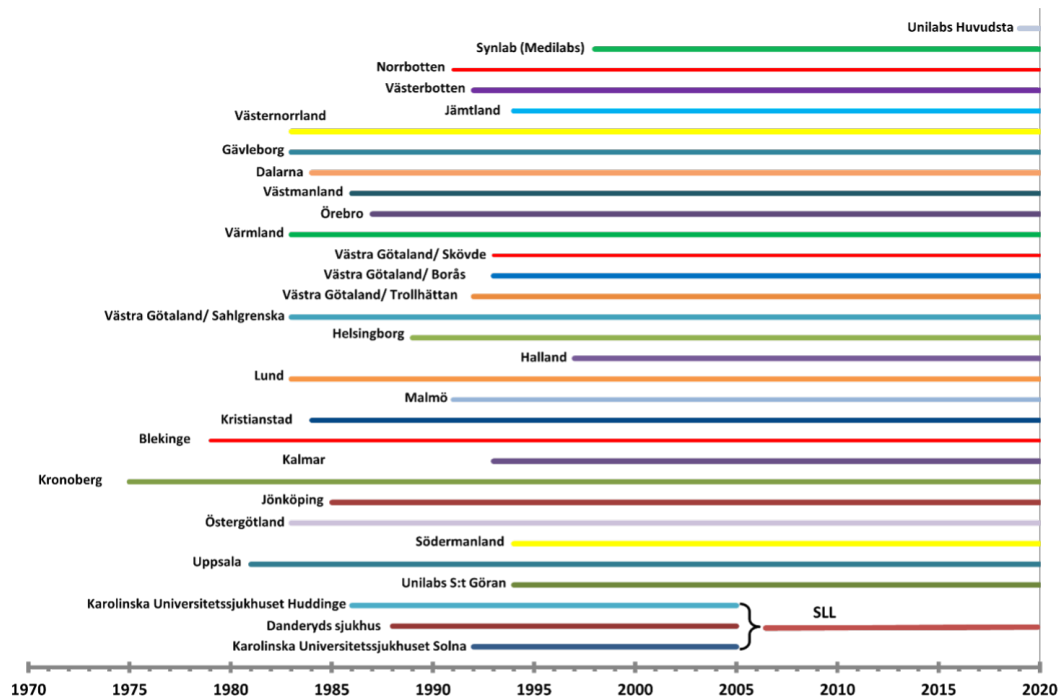
Figur 6: Rapportering av HPV prover i det nationella kvalitetsregistret.



## Vävnadsprover

Två laboratorier (Växjö och Jönköping) har rapporterat data om vävnadsprover med gynekologisk lokalisation från 1970-talet, medan merparten av laboratorierna börjat rapportera först från 1980-talet. (Figur 7).

Figur 7: Rapportering av vävnadsprover i det nationella kvalitetsregistret.

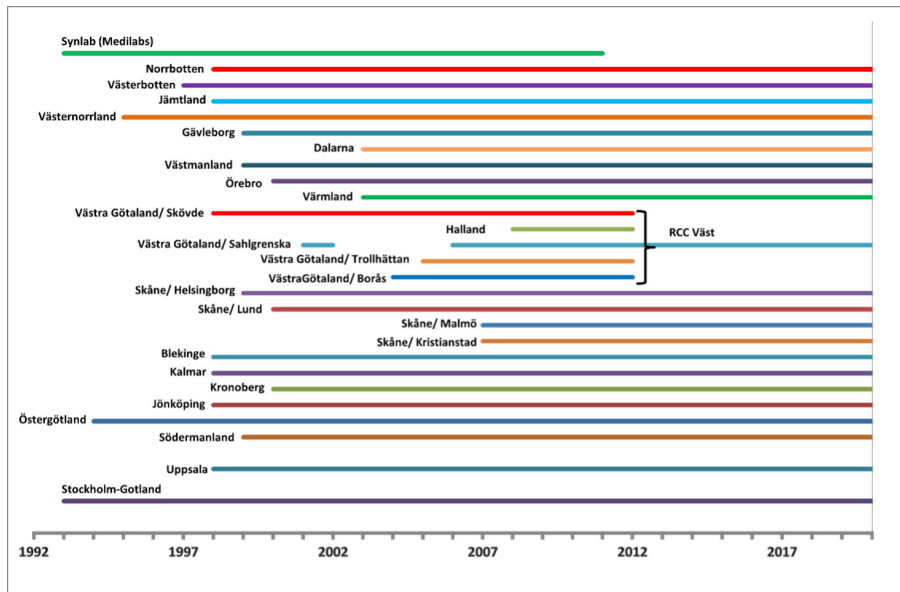


\*På grund av sammanslagning täcker exporten från Karolinska Universitetslaboratoriet (SLL) alla de tre laboratorierna i Danderyd, Solna och Huddinge. Data från Region Skåne levereras av Lund och Helsingborg sedan 2015. .

## Kallelser

Data om kallelser till gynekologisk cellprovtagning till och med 2020 finns för samtliga enheter som utfärdar kallelser. Data om kallelser finns sparade först från mitten eller slutet av 1990-talet (Figur 8).

Figur 8: Rapportering av kallelsedata till gynekologisk cellprovtagning i det nationella kvalitetsregistret.

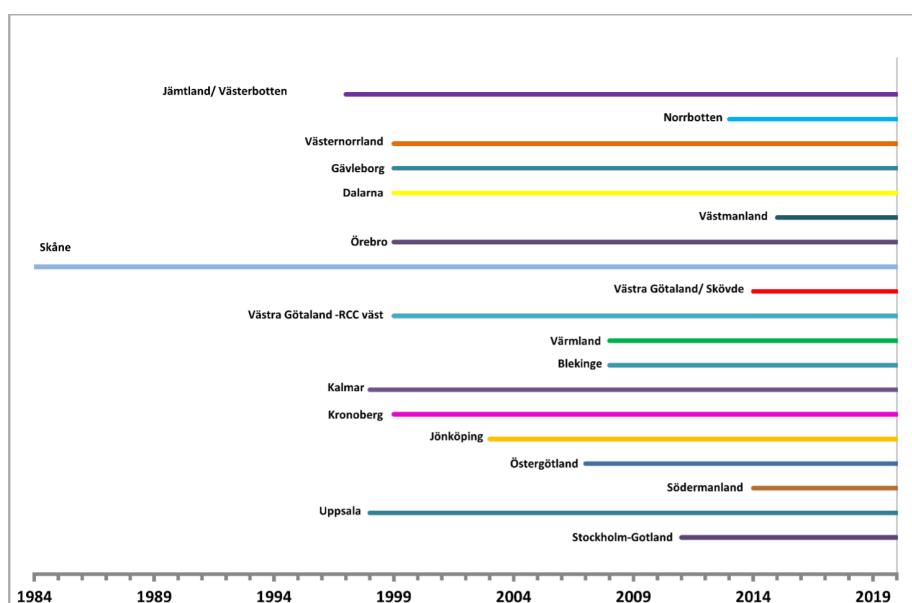


\*Kallelsedata för Skövde, Halmstad, Trollhättan, Borås och Göteborg levereras fr.o.m. 2013 av RCC Väst.

## Spärrlistor

Sedan 2015 är det obligatoriskt för landstingen att föra spärrlistor över de kvinnor som inte ska ha kallelser, antingen på grund av att de tackat nej eller på grund av att livmoderhalsen har opererats bort (total hysterektomi). Spärrlistorna behövs för beräkningen av kvalitetsindikatorn om kallelser skickats som de ska. Spärrlistorna ska endast innehålla de kvinnor som antingen i) inte behöver delta i screening på grund av en total hysterektomi eller ii) kvinnor som själva inte längre önskar att delta i screening. Som beskrivs nedan får inte alla kvinnor sin kallelse. Det är oklart varför detta inte alltid fungerar. Felaktig användning av spärrlistor är en möjlig kvalitetsavvikelse som vi numera utför analys av. De spärrlistor NKCCx samlat in (Figur 9) innehåller data så långt tillbaka som 1984 (för Skåne). Från 1997 och framåt har de flesta landsting fört spärrlistor. Det är först under senare år som NKCCx har börjat samla in dessa listor och innehållet varierar kraftigt mellan olika landsting, tydande på att spärrlistorna i vissa landsting kan innehålla fler anledningar till att spärra mot kallelser än vad som är rekommenderat.

Figur 9: Rapportering av spärrlistor för kvinnor som inte ska kallas till screening



I nedanstående tabell visas hur omfattningsrik spärrlistan är i olika regioner, samt en aggregerad statistik över innehållet i de olika spärrlistorna

Tabell 2: Analys av spärrlistorna i de olika regionerna i Sverige

Region	Total spärrlista	1) Befolkningsregistret	2) Ålder		3) Ej godkända orsaker		Kontrollerad spärrlista:	Godkända orsaker		
	Antal	Ej i befolkningsregistret	Under 23 år	Över 70 år	Andra orsaker	Orsak saknas	Antal	Egen vilja	Hysterektomi	Hysterektomi/egen vilja
Stockholm & Gotland	17 241	44	310	5 074	9 154	4	2 655	28	2 627	0
Uppsala	1 818	1	53	192	253	0	1 319	529	790	0
Södermanland	88	0	0	0	10	78	0	0	0	0
Östergötland	6 355	2	411	1 175	1 135	0	3 632	434	3 198	0
Jönköping	5 087	3	0	1 336	69	1 311	2 368	745	0	1 623
Kronoberg	2 486	1	104	303	1 420	0	658	575	83	0
Kalmar	2 635	0	0	1 028	131	0	1 476	226	1 250	0
Blekinge	3 725	0	0	1	1 475	0	2 249	0	0	2 249
Region Skåne	47 853	459	2 429	33 176	9 992	0	1 797	1 084	713	0
Halland	5 817	66	1	569	2 618	0	2 563	231	2 332	0
Västra Götaland	21 111	140	0	3 155	2 311	0	15 505	1 672	13 833	0
Värmland	4 755	1	88	448	402	0	3 816	777	3 039	0
Örebro	7 121	1	70	1 955	232	0	4 863	544	4 319	0
Västmanland	1 178	2	1	29	29	0	1 117	283	834	0
Dalarna	2 409	0	0	0	132	1 704	573	391	182	0
Gävleborg	2 654	3	68	268	436	12	1 867	105	1 762	0
Västernorrland	5 171	1	56	1 910	1 012	1	2 191	978	1 213	0
Västerbotten & Jämtland	9 035	324	969	105	6 910	0	727	533	194	0
Norrbottnen	1 510	0	0	0	106	1 018	386	386	0	0
<b>Totalt</b>	<b>148 049</b>	<b>1 048</b>	<b>4 560</b>	<b>50 724</b>	<b>37 827</b>	<b>4 128</b>	<b>49 762</b>	<b>9 521</b>	<b>36 369</b>	<b>3 872</b>

Vi noterar stora avvikelser för flera regioner i antalet kvinnor på Spärrlistan i jämförelse med tidigare år. NKCx bedömer att förekomst på spärrlista är korrekt för 49 762 kvinnor av 148 049 kvinnor som totalt finns uppförda på spärrlistor. En viktig avvikelse är att det finns en annan angiven orsak till förekomst på spärrlista än de rekommenderade (för över 37 000 kvinnor). Det är också mycket vanligt förekommande att äldre kvinnor (över 70 år) står kvar på spärrlistan (de utgör i år över en tredjedel av alla kvinnor på listorna). Andelen kvinnor yngre än 23 år på spärrlistor har stigit något sedan förra året och är särskilt hög i Region Skåne. Antalet kvinnor på spärrlistan som inte längre finns i befolkningsregistret (som exempelvis avlidit) har dock sjunkit från 1 919 förra året till 1 048 kvinnor i år. Regionerna har arbetat aktivt med att förbättra användningen av Spärrlistorna, men en fortsatt rapportering på nationell nivå verkar behövas för att komma till rätta med avvikelserna.

Bland giltiga orsaker är skillnaden anmärkningsvärd mellan regioner. Det höga antalet exkluderade kvinnor med hysterektomi i Västra Götaland beror på systematisk registerjämförelse för att identifiera hysterektomerade kvinnor. Flera andra regioner såsom Värmland, Örebro, Västmanland, Gävleborg och Östergötland har också en hög andel hysterektomerade (>50%) på spärrlistan och kan också antas ha arbetat aktivt med att identifiera hysterektomerade.

Tabell 3: Kvinnlig population den 31/12 2020 i åldrarna 23–70 år, antal kvinnor i kontrollerad spärlista år 2020, målpopulation för screening och andel av målpopulationen som finns i spärlistan, per region.

Region	Kvinnor 23–70 år, bosatta i regionen 31/12 2020	Antal kontrollerad spärlista	Målpopulation	Andel av målpopulation på spärlistan
Stockholm	732 276			
Gotland	17 437			
Stockholm & Gotland	749 713	2 655	747 058	0,35%
Uppsala	113 948	1 319	112 629	1,16%
Södermanland	84 367	0	84 367	0,00%
Östergötland	130 712	3 632	127 080	2,78%
Jönköping	102 104	2 368	99 736	2,32%
Kronoberg	55 751	658	55 093	1,18%
Kalmar	67 624	1 476	66 148	2,18%
Blekinge	42 294	2 249	40 045	5,32%
Region Skåne	408 304	1 797	406 507	0,44%
Halland	93 498	2 563	90 935	2,74%
Västra Götaland	498 713	15 505	483 208	3,11%
Värmland	77 569	3 816	73 753	4,92%
Örebro	84 244	4 863	79 381	5,77%
Västmanland	78 237	1 117	77 120	1,43%
Dalarna	80 378	573	79 805	0,71%
Gävleborg	80 173	1 867	78 306	2,33%
Västernorrland	67 396	2 191	65 205	3,25%
Jämtland	37 232			
Västerbotten	77 937			
Västerbotten & Jämtland	115 169	727	114 442	0,63%
Norrbottnen	70 279	386	69 893	0,55%
Riket	3 000 473	49 762	2 950 711	1,66%

Nämnamnaren i den av Socialstyrelsen definierade kvalitetsindikatorn ”Andel av målgruppen som får kallelse” redovisas ovan, där målgruppen definieras som Totalbefolkningen inom rekommenderade åldrar minus Spärlista. Tidigare har både Sverige och såvitt vi vet alla andra länder endast använt Totalbefolkningen som nämnare. Skillnaden är ganska marginell – nämnaren ändrar sig från 3,00 miljoner kvinnor till 2,95 miljoner kvinnor. Andelen av befolkningen som begärt utträde ur programmet befanns variera mellan olika regioner från 0% till närmare 6% av befolkningen. Arbetet med analys av Spärlistorna har otvivelaktigt lett till ett ökat kvalitetsmedvetande angående Spärlistornas användning.

### Redovisning av Kvalitetsindikatorer

Vid beräkningen av KvalitetsIndikatorerna (=KI) enligt Socialstyrelsen: Målgrupp för inbjudan till screeningprogrammet (KI 0) och Andel kallade kvinnor (KI 1) utgår vi ifrån befolkningsdata minus Spärlista. För beräkningen av andelen som blir kallade i tid används data om kallelser. Till beräkningen av Andel kvinnor som efter kallelse deltagit i screening för livmoderhalscancer (KI 2) och Täckningsgrad av gynekologisk cellprovtagning (KI 3) används både cytologi och HPV-data, oberoende av om landstinget har infört 2015 års screeningprogram med primär HPV-screening eller ej. Beräkningen av de efterföljande kvalitetsindikatorerna: Andel kvinnor med positiva cellprov (KI 4), Andel obedömbara cellprover (KI 5), Andel cellprov utan endocervikala celler (KI 6) måste redovisas separat för antingen primär cytologi eller primär HPV (resultatet beror väldigt mycket på vilken strategi som används), medan Andel kvinnor med normalt cytologiprov efter positivt HPV-test (KI 7) är endast relevant om primär HPV screening verkligen används. KI 11 är svarstider.

## Målgrupp för inbjudan till screeningprogrammet (KI 0)

Målgruppen är hela svenska kvinnliga befolkningen mellan 23 och 70 år. År 2020 är det 3 000 473 kvinnor, minus 49 762 kvinnor på spärllistan (dvs. kvinnor som inte vill delta eller saknar livmoderhals), alltså är årets målgrupp 2 950 711 kvinnor.

## Andel kallade kvinnor (KI 1)

Här ingår alla kallade kvinnor i alla regioner, oberoende av om regionen har infört primär HPV-screening eller ej. Kvalitetsindikatorn använder totalbefolkningen minus spärllistan som nämnare (KI 0).

## Andel kvinnor aktuella för kallelse som får sin kallelse i tid

Den procentuella andelen kvinnor aktuella för kallelse till gynekologisk cellprovtagning som verkligen fått kallelse i tid presenteras per region för åldersgruppen 24–50 år (Tabell 4a) och för åldersgruppen 51–70 år (Tabell 4b) nedan. Kommunvis redovisning finns både i grafik och tabellform på [www.nkcx.se](http://www.nkcx.se)

Analysen utgår från i regionen bosatta kvinnor i screening-åldrarna och därefter undersöks om det finns ett cellprov taget inom rekommenderat intervall. Om så inte är fallet borde kallelse ha skickats. Antalet kvinnor som borde ha fått kallelse har sedan jämförts med data om kallelse verkligen har skickats.

**Kallade i tid** innebär att man har fått kallelse inom eller senast 3 månader efter rekommenderat intervall mellan två cellprov, vilket är 3 år i åldrarna 24–50 år och 7 år i åldrarna 51–70 år. För kvinnor mellan 24 och 50 år har - trots pandemin- kallelser skickats i tid så att 94,4% av kvinnorna i målgruppen antingen redan tagit cellprov eller åtminstone fått en kallelse (vilket varierar mellan regionerna från som minst 90,9% och som mest 97,9%). För kvinnor mellan 51 och 70 år har kallelser gått ut i tid för 93,4% (från 78,8% till 99,2%).

**Sen kallelse** innebär att kallelse har skickats, men att rekommenderat intervall efter senast tagna prov överskridits med mer än 3 månader. För åldersgruppen 24 år till 50 år var andelen sent kallade mellan 0,9% och 8,8%, för flertalet regioner en högre andel än förra året. Troligtvis en effekt av pandemin. För kvinnor mellan 51 år och 70 år ligger i år andelen sent kallade mellan 0% och 11,3%. Skillnaden mellan regionerna hänger troligtvis ihop med införandet av screening för den övre åldersgruppen och bör endast tolkas tillsammans med inte kallad. En hög andel sena kallelser i denna åldersgrupp kan tyda på att höjningen av övre åldern nyligen införts.

**Inte kallad** innebär att ingen kallelse skickats och inget cellprov tagits under hela uppföljningsperioden (5 år och 3 månader respektive 7 år och 3 månader). Gotland hade utebliven kallelse för 7,2% av kvinnorna 24–50 år. Andra regioner med en hög andel kvinnor som inte blivit kallade är Stockholm (5,7%), Kronoberg (6,5%), Blekinge (5,2%) och Örebro (4,1%). Troligtvis hänger den högre andelen inte kallade i år samman med pandemin.

## Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention(NKCx)

Tabell 4a: Antal och procentuella andelen kvinnor 24–50 år som får sin kallelse i tid, sent eller där kallelse skickas för sent eller inte alls under 2020.

Län	Antal kvinnor Totalt	Antal kallade			Andel kallade (%)		
		I tid	Sent	Inte kallad	I tid	Sent	Inte kallad
Stockholm	457 885	419 445	12 513	25 927	91,6	2,7	5,7
Uppsala	68 693	65 630	2 866	197	95,5	4,2	0,3
Södermanland	46 672	42 460	4 118	94	91,0	8,8	0,2
Östergötland	76 657	72 686	1 784	2 187	94,8	2,3	2,9
Jönköping	58 402	56 577	1 321	504	96,9	2,3	0,9
Kronoberg	31 912	29 133	697	2 082	91,3	2,2	6,5
Kalmar	36 201	35 452	570	179	97,9	1,6	0,5
Gotland	8 875	8 087	152	636	91,1	1,7	7,2
Blekinge	23 848	21 667	938	1 243	90,9	3,9	5,2
Skåne	240 947	228 149	8 831	3 967	94,7	3,7	1,6
Halland	53 234	52 016	504	714	97,7	0,9	1,3
Västra Götaland	299 740	285 400	9 361	4 979	95,2	3,1	1,7
Värmland	42 826	41 642	717	467	97,2	1,7	1,1
Örebro	49 583	46 750	793	2 040	94,3	1,6	4,1
Västmanland	44 652	42 942	1 374	336	96,2	3,1	0,8
Dalarna	42 941	41 118	781	1 042	95,8	1,8	2,4
Gävleborg	43 718	42 537	537	644	97,3	1,2	1,5
Västernorrland	36 642	35 774	507	361	97,6	1,4	1,0
Jämtland	20 356	19 718	426	212	96,9	2,1	1,0
Västerbotten	44 660	43 614	654	392	97,7	1,5	0,9
Norrbotten	36 962	35 471	712	779	96,0	1,9	2,1
Riket	1 765 406	1 666 268	50 156	48 982	94,4	2,8	2,8



Tabell 4b: Antal och procentuella andelen kvinnor 51–70 år som får sin kallelse i tid, sent eller där kallelse skickas för sent eller inte alls under 2020.

Län	Antal kvinnor		Antal kallade			Andel kallade (%)		
	Totalt	I tid	Sent	Inte kallad	I tid	Sent	Inte kallad	
Stockholm	256 089	241 344	442	14 303	94,2	0,2	5,6	
Uppsala	42 192	36 311	106	5 775	86,1	0,3	13,7	
Södermanland	35 885	31 729	4 054	102	88,4	11,3	0,3	
Östergötland	52 947	51 474	119	1 354	97,2	0,2	2,6	
Jönköping	41 266	40 243	158	865	97,5	0,4	2,1	
Kronoberg	22 646	17 837	494	4 315	78,8	2,2	19,1	
Kalmar	31 172	30 295	139	738	97,2	0,4	2,4	
Gotland	8 335	7 682	8	645	92,2	0,1	7,7	
Blekinge	19 161	16 995	260	1 906	88,7	1,4	9,9	
Skåne	156 460	155 165	389	906	99,2	0,2	0,6	
Halland	40 668	38 122	844	1 702	93,7	2,1	4,2	
Västra Götaland	198 139	182 498	1 041	14 600	92,1	0,5	7,4	
Värmland	35 412	33 410	100	1 902	94,3	0,3	5,4	
Örebro	35 097	32 358	650	2 089	92,2	1,9	6,0	
Västmanland	32 484	32 220	207	57	99,2	0,6	0,2	
Dalarna	36 118	30 724	22	5 372	85,1	0,1	14,9	
Gävleborg	36 002	31 913	14	4 075	88,6	0,0	11,3	
Västernorrland	30 662	27 994	126	2 542	91,3	0,4	8,3	
Jämtland	16 064	14 913	119	1 032	92,8	0,7	6,4	
Västerbotten	31 266	28 967	79	2 220	92,6	0,3	7,1	
Norrbottnen	31 770	28 869	23	2 878	90,9	0,1	9,1	
Riket	1 189 835	1 111 063	9 394	69 378	93,4	0,8	5,8	

## Införandet av höjning av övre åldersgräns

Särskilt anmärkningsvärd är skillnaderna mellan regioner som inte alls eller endast delvis infört höjningen av övre åldersgruppen och de regioner som helt infört detta. Södermanland har gått ifrån 85,1% kallade i tid, 0,2% sent kallade och 14,7% inte kallade (2019) till 88,4% kallade i tid, 11,3% sent kallade och 0,3% inte kallade i år, vilket tyder på att höjningen av den övre åldersgränsen är införd men att införandet skett först nyligen. Kronoberg har gått ifrån 75,7% kallade i tid, 0,2% sent kallade och 24,1% inte kallade (2019) till 78,8% kallade i tid, 2,2% sent kallade och 19,1% inte kallade i år, vilket endast är en marginell skillnad och tyder på att höjningen av den övre åldersgränsen ännu inte genomförts. Ytterligare regioner som inte eller endast till mindre omfattning infört höjningen är Uppsala, Dalarna och Gävleborg. Flera regioner har förbättrat andelen kallade i tid och samtidigt minskat andelen inte kallade något mot förra året.

## Andel kvinnor som efter kallelse deltagit i screening för livmoderhalscancer (KI 2)

Deltagande efter kallelse är ett mått som snabbt ger återkoppling beträffande effekten av förändringar i provtagningsorganisationen, som t.ex. ändrad utformning av kallelsen eller ökad tillgänglighet till provtagningen. Deltagande efter kallelse har kunnat beräknas för alla enheter som utfärdar kallelser i landet. Deltagande inom 3 månader och 1 år efter kallelse har beräknats som en omvänd överlevnadsfunktion (1 minus sannolikheten att inte delta) enligt Kaplan-Meier-metoden och visar den kumulativa andelen kvinnor som vid någon tidpunkt har tagit ett gynekologiskt cellprov efter kallelse. Endast ”nya” kallelser har studerats: kallelsedata har rensats från de kvinnor som har tagit cellprov de senaste 3 resp. 5 åren. All cellprovtagning som utförts inom 3 månader (90 dagar) och 1 år (365 dagar) efter att en kallelse har utfärdats räknas med

För hela landet ligger deltagande efter kallelse på 58% inom tre månader och 71% inom ett år. Siffrorna varierar dock kraftigt mellan olika landsting och samvarierar ganska väl med täckningsgraden i respektive landsting. I 14 av landstingen deltar över 75% av kallade kvinnor inom ett år efter kallelse (Tabell 3). Deltagandet är lägst i Stockholm och Uppsala som har ett deltagande på 59% inom ett år efter kallelse.

Tabell 5: Deltagande efter kallelse till gynekologisk cellprovtagning inom 3 månader och 1 år.

Region	Antal kallade kvinnor 2019	Andel kallade kvinnor som tagit ett gynekologiskt cellprov	
		inom 3 månader	inom 1 år
Stockholm	115 292	47	59
Uppsala	15 105	37	59
Södermanland	15 198	61	70
Östergötland	25 318	68	73
Jönköping	20 167	71	81
Kronoberg	9 536	70	76
Kalmar	9 943	68	78
Gotland	2 919	53	64
Blekinge	8 150	73	83
Halland	21 205	73	80
Skåne	73 266	53	67
Västra Götaland	101 298	71	77
Värmland	14 845	72	83
Örebro	18 599	69	75
Västmanland	18 475	66	74
Dalarna	10 944	68	81
Gävleborg	12 965	69	78
Västernorrland	14 819	78	82
Jämtland	6 446	80	84
Västerbotten	17 548	80	84
Norrbotten	9 055	69	80
Hela landet	541 093	63	72

### Täckningsgrad av gynekologisk cellprovtagning (KI 3)

Det totala antalet gynekologiska cellprover i Sverige (inklusive HPV-tester) uppgick år 2020 till 695 701. Av dessa togs 678 609 (98%) i åldrarna 23 år till 70 år, där kvinnor kallas till gynekologisk cellprovtagning och 71% av dessa prov ingick i den organiserade cellprovtagningen. En betydande andel av de icke-organiserade proven har dock tagits vid uppföljning av cellförändringar upptäckta vid organiserad cellprovtagning. De prover som är rapporterade från mikrobiologilaboratorier och som inte också rapporterats från cytologilaboratorier i samma region har klassats som icke-organiserade, eftersom uppgift saknas om de har tagits vid organiserad provtagning. Högsta andelen organiserad cellprovtagning förekom i Halland (85%) och den lägsta i Kronoberg (43%) (Tabell 6). Övriga regioner ligger inom intervallet 56% - 82% organiserade prov.

Flera regioner har en tydligt sänkt andel prov inom organiserad screening i år. Kronoberg uppvisar en stor sänkning, från 69% till 43%. Uppsala har ökat andelen organiserade prov.

Tabell 6: Antal cellprov (med cytologi eller HPV) per län och i riket år 2020 i åldrarna 23–70 år, samt andel av dessa inom organiserad provtagning.

2020		
Region	Antal cellprov	Andel inom organiserad cellprovtagning (%)
Stockholm	112 243	56
Uppsala	27 235	69
Södermanland	19 718	81
Östergötland	30 461	76
Jönköping	25 640	80
Kronoberg	15 006	43
Kalmar	17 209	78
Gotland	2 710	56
Blekinge	11 614	53
Skåne	99 868	72
Halland	27 925	85
Västra Götaland	125 933	76
Värmland	23 732	75
Örebro	19 140	77
Västmanland	17 906	79
Dalarna	20 903	73
Gävleborg	18 913	70
Västernorrland	18 731	82
Jämtland	9 951	74
Västerbotten	21 170	76
Norrbottnen	12 601	77
Hela Landet	678 609	71

## Nationell täckningsgrad i olika åldrar och för olika uppföljningstid

Socialstyrelsens nationella screeningprogram från 2015 omfattar bl.a. införande av primär HPV-analys av cellproven för alla kvinnor över 30 år, ett utvidgande av den övre åldersgränsen till 70 år samt ett längre screeningintervall 51–70 år (7 års intervall).

Täckningsgraden beräknas som antalet kvinnor i en viss åldersgrupp bosatta i en viss geografisk region som har tagit ett gynekologiskt cellprov under en definierad tidsperiod (till exempel 3, 5 eller 7 år), dividerat med totalbefolkningen kvinnor i denna åldersgrupp, region och tidsperiod. Medelbefolkningen under perioden är en skattning av ”risktiden” för att ta ett cellprov. Eftersom kvinnor vanligtvis kallas till gynekologisk cellprovtagning först när det har gått tre respektive fem år sedan senaste cellprovet kan tre- och femårsgränserna vara missvisande. Det anses därför enligt internationella riktlinjer vara mer rättvisande att beräkna täckningsgraden för 3,5 eller 5,5 och 7,5 års uppföljning.

Tabell 7: Täckningsgrad (%) i riket i åldrarna 23–50, 51–70 och 23–70 år efter uppföljningstid.

Uppföljning i år	2020		
	Ålder i år		
	23–50	51–70	23–70
3	81	46	67
3,5	87	50	72
4	92	57	78
5	97	67	85
5,5	98	69	86
6	100	72	89
7	101	76	91
7,5	102	77	92
8	103	78	93

\* Vägt medelvärde över åldersklasserna

Vi redovisar täckningsgrad i enlighet med Socialstyrelsens 2015 beslutade nationella screeningprogram som rekommenderar screening upp till 70 års ålder. Det är endast 3% av Sveriges kvinnor 23–60 år som inte har tagit ett cellprov under en 6 årsperiod. Tittar man på åldrarna 23–70 år är det 11%, vilket är en minskning i jämförelse med förra årets 13%. Observera särskilt att vid långa uppföljningstider så deltar nästan hela befolkningen i screeningen (se t ex 7 års uppföljning för åldersgruppen 23–50 år i Tabell 7).

### Täckningsgrad per region för olika åldrar

Cellproverna har hänförs till det län där kvinnan är folkbokförd vid provtagningstillfället genom att det nationella kvalitetsregistret har länkats till Skattemyndighetens befolkningsregister. Tidigare (t.o.m. 2013 års data) användes provtagarens länsstillhörighet (eller, om den inte fanns, laboratoriets länsstillhörighet). Skillnaden är dock ganska marginell. För riket som helhet ger det inga skillnader i täckningsgrad alls, medan det för enskilda län kan variera med en procentenhet upp eller ner. För tidstrenderna i följande avsnitt räknas täckningsgraden enligt tidigare modell t.o.m. 2013 (utifrån provtagarens eller laboratoriets länsstillhörighet) och från 2014 års data efter kvinnans folkbokföringslän. Skatteverkets befolkningsdata innehåller begränsad information om historisk folkbokföring, varför det nya beräkningssättet inte kunnat användas på äldre data.

Sveriges nationella cancerstrategi (SOU 2009:11) anger som en målsättning 85% täckningsgrad för gynekologisk cellprovtagning. Utvecklingen över tid för en region kan ibland vara ett mer relevant mått. En hög täckningsgrad för den gynekologiska cellprovtagningen är helt nödvändig för att kunna förebygga livmoderhalscancer i den kvinnliga befolkningen. Målet måste vara att cellprovtagningen omfattar så många kvinnor som möjligt.

Tabell 8: 2020 års täckningsgrad (%) efter län i åldrarna 23–50\*, 51–70\*\*, 23–70 år.

Län	Ålder i år		
	23–50	51–70	23–70
Stockholm	77	73	75
Uppsala	87	64	78
Södermanland	83	73	79
Östergötland	92	79	87
Jönköping	94	84	90
Kronoberg	85	57	74
Kalmar	92	79	86
Gotland	71	67	69
Blekinge	83	71	78
Skåne	88	91	89
Halland	100	81	92
Västra Götaland	94	77	87
Värmland	94	85	90
Örebro	92	73	84
Västmanland	83	83	83
Dalarna	89	73	82
Gävleborg	89	68	80
Västernorrland	85	72	79
Jämtland	86	70	79
Västerbotten	89	75	83
Norrbottn	81	68	75
Hela landet	87	77	83

\* Uppföljningstid 3,5 år (42 månader)

\*\* Uppföljningstid 7,5 år (90 månader)

\*\*\* Det internationella jämförelsetalet för täckningsgrad (vägt medelvärde för uppföljningstid 3,5 resp. 7,5 år).

Om man ser till hela åldersgruppen 23–70 år hade sju regioner en täckningsgrad för intervallet 23–70 års ålder på 85% eller mer: Östergötland, Jönköping, Kalmar, Skåne, Halland, Västra Götaland och Värmland når upp till målnivån – medan resterande regioner och riket ligger under. Gotland, Kronoberg, Stockholm och Norrbotten uppvisade de lägsta täckningsgraderna (69%, 74%, 75% och 75%), medan riksgenomsnittet ligger på 83% i åldersgruppen 23–70 år (motsvarande siffra förra året var 82%).

## Täckningsgrad per region, åren 2012–2020

Täckningsgraden i riket är stabil med en tydlig ökning sedan 2012 (streckade linjen i Figur 10). Sedan förra året har täckningsgraden knappt förändrats för riket i sin helhet, däremot finns regionala skillnader. Nedan presenteras täckningsgraden i åldrarna 23–70 år över tid för varje region. Det finns stora variationer mellan regionerna, och över tid i enskilda regioner.

I norra regionen ligger täckningsgraden runt genomsnittet för riket. I tidigare årsrapporter har norra regionen (och framförallt Jämtland) legat bra till. Det senaste året har Västerbotten och Jämtland höjt sin täckningsgrad, men Norrbotten och Västernorrland har sänkt sin.

Uppsala-Örebroregionen uppvisar en bred spridning bland täckningsgraderna i de olika regionerna. Dalarna visar i år en täckningsgrad runt riksgenomsnittet. Värmland ligger tydligt över riksgenomsnittet med rekordhöga 90% i år, och uppvisar en långsiktigt ökande täckningsgrad. Även Örebro och Västmanland ligger i år över riksgenomsnittet, och har en långsiktigt stigande trend. Sörmland, Gävleborg och Uppsala ligger under riksgenomsnittet med ca 75% täckningsgrad i år, men har återhämtat sig från de rekordlåga nivåer som sågs 2011 och uppvisar långsiktigt stigande täckningsgrader som närmar sig rikets nivå.

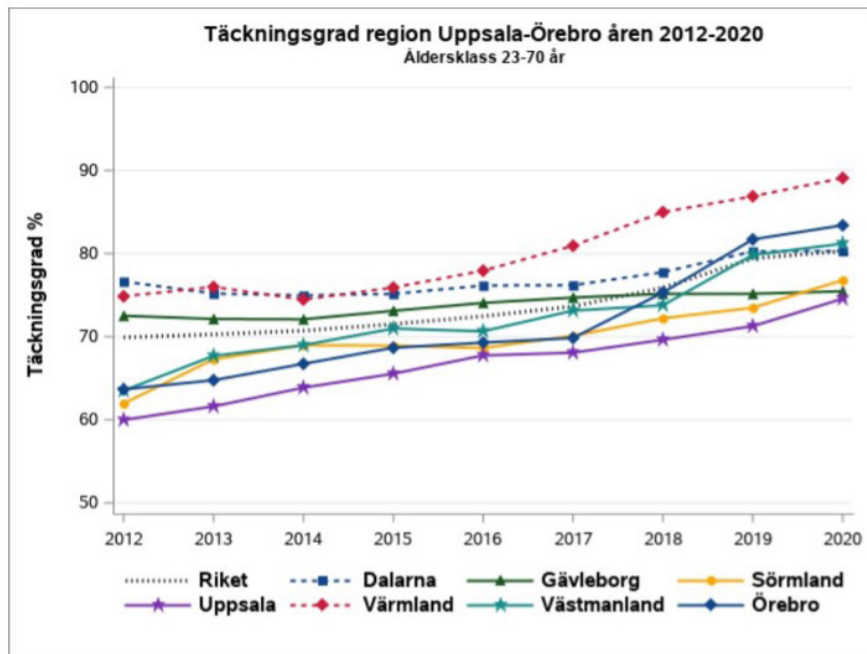
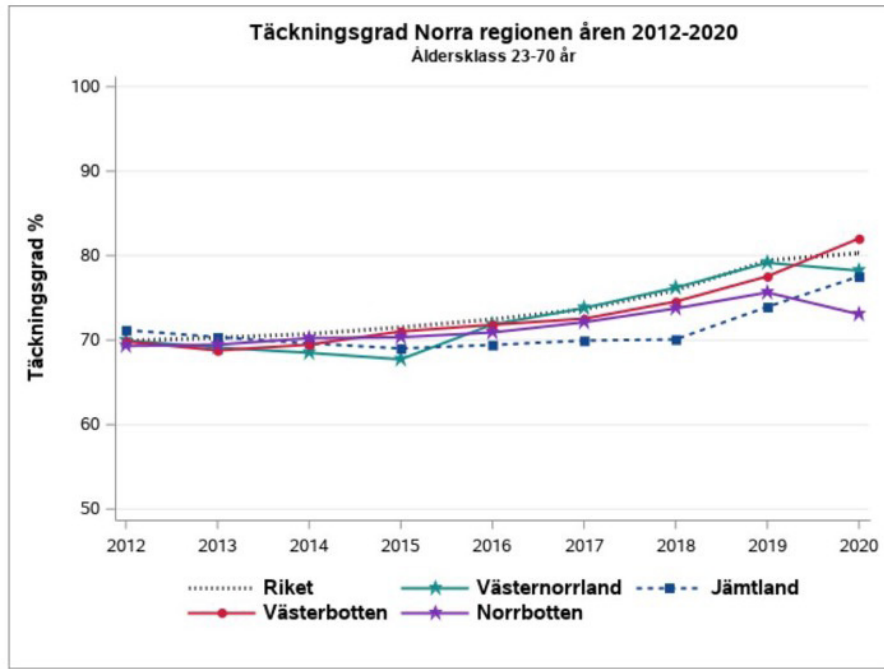
Stockholm-Gotland har tappat mycket i täckningsgrad det senaste året, vilket kan tillförskrivas pandemin och uteblivna kallelser.

I västra regionen ligger täckningsgraden stadigt över riksgenomsnittet, för både Halland och för Västra Götaland, och den har fortsatt att öka under det senaste året.

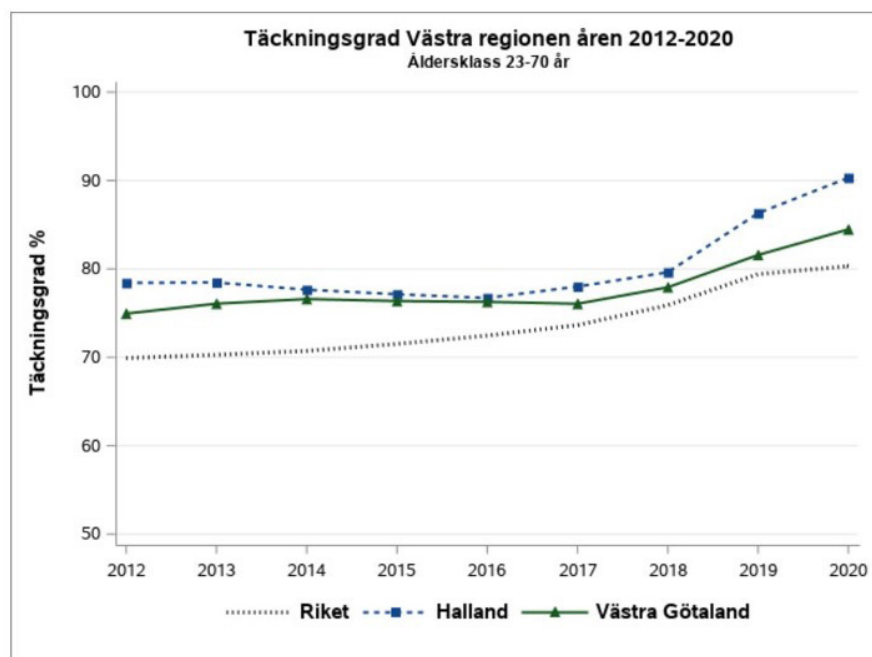
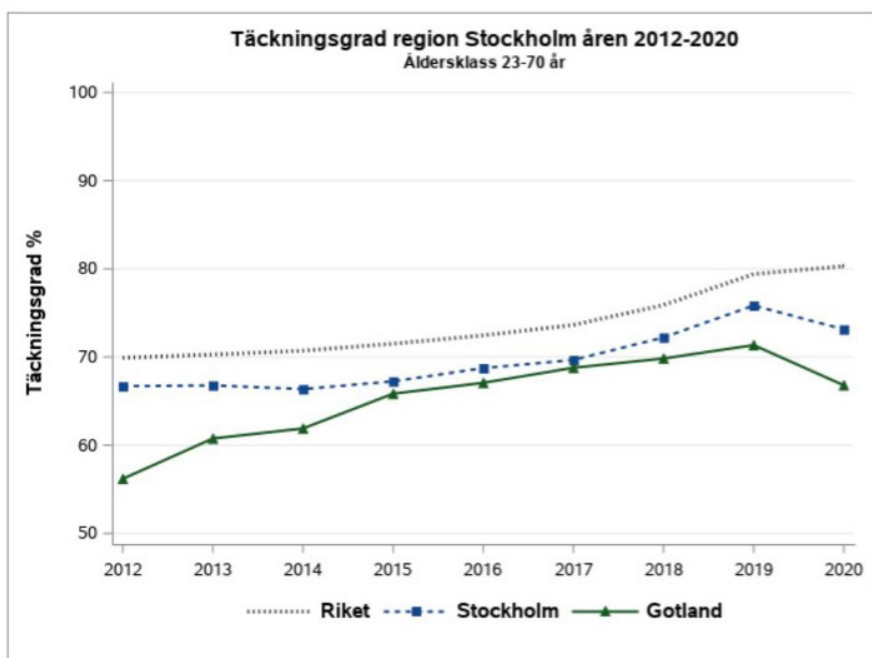
I sydöstra regionen ligger Jönköping nära riksgenomsnittet, Östergötland ligger under fram till 2015 och stiger sedan. För Kalmar sjunker täckningsgraden fram till 2015 och sedan stiger den igen.

I södra regionen ligger Kronoberg långt under riksgenomsnittet. Skåne uppvisar en långsiktigt ökande trend och ligger nu över riksgenomsnittet.

Figur 10: Täckningsgrad per region, åren 2012–2020.

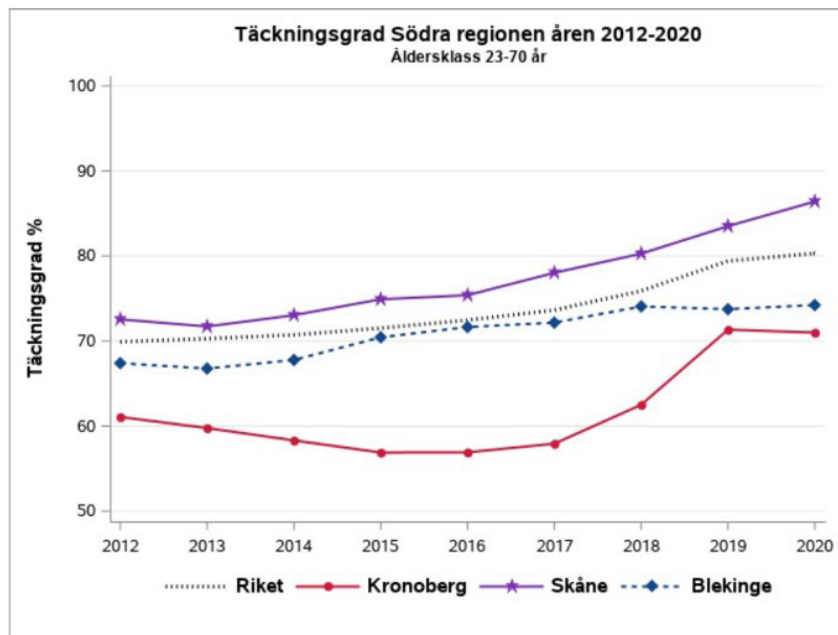
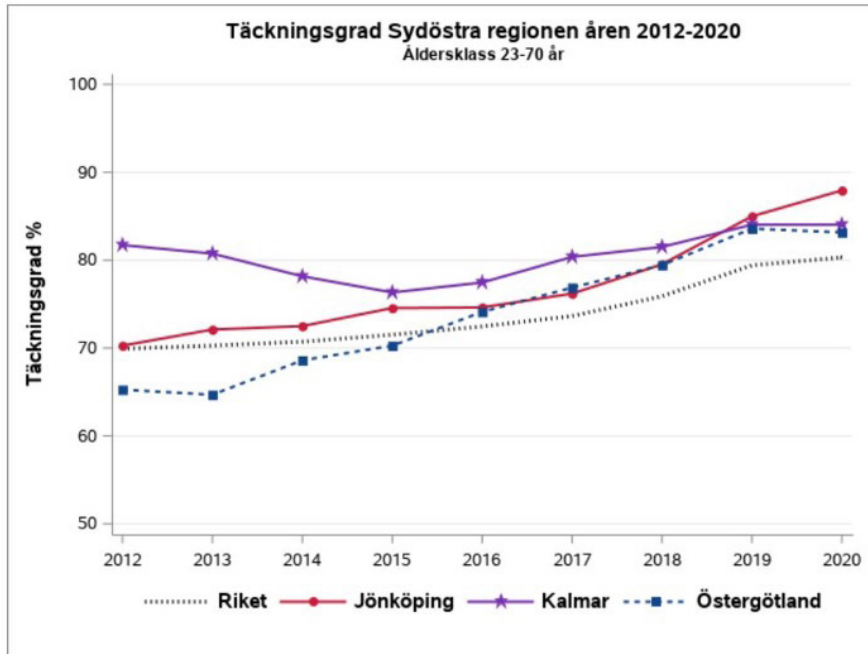


Figur 10: Täckningsgrad per region, åren 2012–2020.





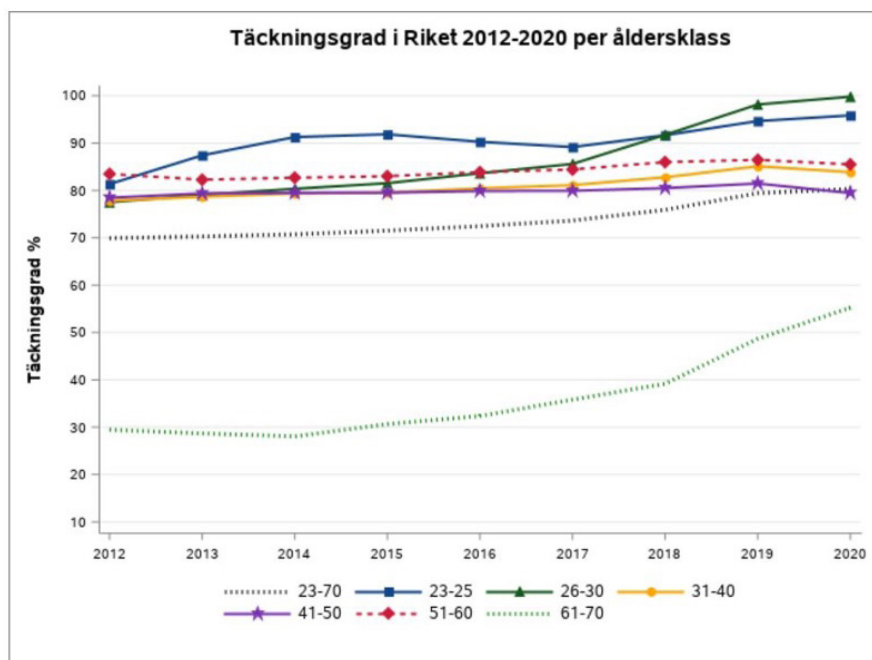
Figur 10: Täckningsgrad per region, åren 2012–2020.



## Täckningsgradens utveckling över de senaste åren per åldersgrupp

Täckningsgraden för kvinnor 23–25 år (blå fyrkant i Figur 11) ligger sedan 2013 runt 90%, och har länge varit högre än i någon annan åldersgrupp. Orsaken här till är inte känd, men den kraftiga ökningen sammanfaller i tiden med introduktionen av HPV-vaccination i Sverige varför ökad uppmärksamhet om cervixcancerprevention i allmänhet kan vara en möjlig orsak. Ökningen accentueras från och med 2012, då kostnadsfri HPV-vaccination i skolan infördes för flickor 10–12 år, med catch-up för flickor 13–18 år. Även för kvinnor mellan 26–30 år (grön trekant) ses en tydlig men något diskretare ökning sedan 2011. Från år 2018 har denna grupp en högre täckningsgrad än de yngsta kvinnorna. Täckningsgraden för de äldsta kvinnorna, 61–70 år (grön streckad linje), har ökat markant sedan den nya rekommendationen utfärdades år 2015, från 30% till över 50%. I de övriga åldersgrupperna ses för riket som helhet endast smärre ökning av täckningsgraden. Genomsnittet för åldrarna 23–70 år (svart streckad linje) ökar från ca. 70% år 2015 till över 80% år 2020.

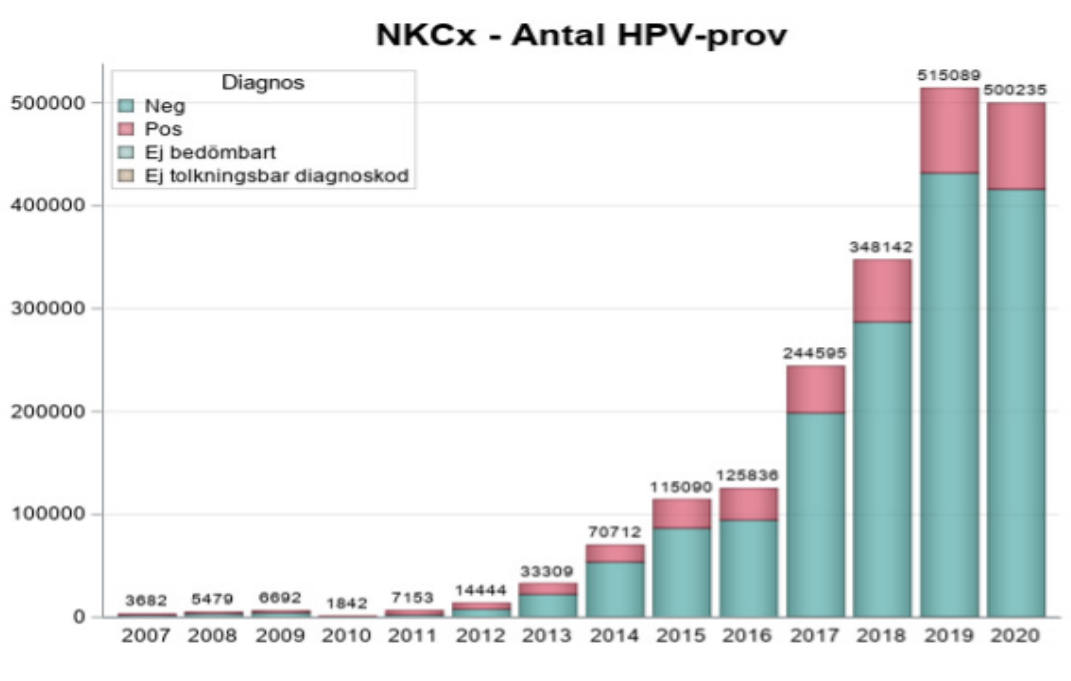
Figur 11: Täckningsgrad i riket per åldersklass 2012–2020.



## HPV-analyser

Från och med maj 2015 är alla HPV analyser inrapporterade till NKCx. Fram tills nyligen fanns det många landsting som fortfarande använde primär cytologi i åldrar där det inte längre är rekommenderat, vilket avspeglas i att antalet utförda HPV-tester ökar kraftigt över tid (Figur 12). Under 2020 har 500 235 HPV-tester inrapporterats till NKCx.

Figur 12: Antal HPV-tester och deras resultat, data från 2007 till 2020



De första primära HPV-testerna utfördes under 2012 i Sverige.

### Andel kvinnor med positiva cellprov (KI 4) och Andel obedömbara cellprover (KI 5)

Enligt de nya rekommendationerna kommer alla kvinnor från 30 års upp till 70 års ålder att testas för HPV utan föregående cytologiprov (screening HPV). Tidigare har HPV-test använts efter föregående cytologiprov för att avgöra vilka lätta cellförändringar som behöver följas upp (reflex HPV). Det är sedan tidigare känt att kvinnor med HPV-negativa lätta cellförändringar inte har någon ökad risk för livmoderhalscancer och att HPV-test av cellprover med lätta cellförändringar därför kan användas för att öka specificiteten i screeningen (minskad överbehandling). Redovisningen diagnoser på provnivå är baserad på att proven indelas efter indikationen för HPV-analysen: 1) Screening HPV, 2) indicerad HPV, 3) reflex HPV (primär cytologi) och 3) indicerad HPV. Alla SNOMED koder sammanfattades till nedanstående diagnoser.

## Diagnosprofil HPV

Tabell 9: Andel kvinnor med positiva cellprov och antal obedömbara cellprover (HPV-test per indikation, år 2020)

HPV Diagnoser	Screening HPV		Reflex HPV (prov med positiv cytologi)		Indicerad HPV	
	Antal	Andel %	Antal	Andel%	Antal	Andel %
HPV negativ	218 103	91,0%	9 166	52,1%	2 556	75,0%
HPV positiv	21 118	8,81%	5 668	32,2%	845	24,8%
Otillräckligt prov	358	0,15%	21	0,12%	7	0,21%
Ej tolkningsbar kod	24	0,01%	466	2,65%	0	0,00%
Antal prov	239 608		17 583		3 409	

Andelen HPV-negativa prov är som högst för screeningprover (91,0%). Andelen HPV-positiva prov är högst för reflex HPV (32,2%), följd av indicerad provtagning (24,8%) och lägst bland screeningprov (8,8%). Andelen otillräckliga prov bland screeningprover har stigit i jämförelse med förra året (från 0,04% till 0,15%). Det är högre för reflexprover (0,12%). Prov med ej tolkningsbar kodning redovisas både i HPV och i cytologitabellen för fullständighetens skull.

Tabell 9a: Diagnosprofil för HPV screeningprov uppdelat i åldersgrupper

Ålder	NEG	POS	EB	EJ	Antal
23–29 år	2 055 (72,6%)	768 (25,0%)	9 (0,00%)	0 (0,00%)	2 832
30–49 år	126 963 (89,7%)	14 512 (10,3%)	121 (0,09%)	12 (0,01%)	141 614
50–70 år	88 412 (93,6%)	5 808 (6,15%)	228 (0,24%)	12 (0,01%)	94 465

Som förväntat är andelen HPV-positiva prov kraftigt beroende på ålder.

Tabell 9b: HPV-typer bland HPV-positiva screeningprov

HPV-typ	Antal diagnoser	Andel av HPV-positiva
HPV16	1 933	9,15%
HPV18	639	3,03%
HPV18/45	83	0,39%
HPV31	41	0,19%
HPV33	23	0,11%
HPV35	13	0,06%
HPV39	12	0,06%
HPV45	43	0,20%
HPV51	30	0,14%
HPV52	22	0,10%
HPV56	20	0,09%
HPV58	15	0,07%
HPV59	18	0,09%
HPV68	8	0,04%
ÖVRIG HPV	7 585	35,9%
POS utan typning	13 182	62,4%
Ej onkogen typ	1	0,00%
Antal HPV-positiva prov	21 118	

I år är första gången som vi inhämtat data om HPV typ. En majoritet av de HPV-positiva proven har inte registrerat HPV-typ trots att det ingår i det nationella vårdprogrammet att typning bör utföras för åtminstone HPV typ 16 och 18. Notera att det är fyra gånger så vanligt med ÖVRIG HPV typ än med den mest cancerframkallande HPV-typen (HPV16). ÖVRIG HPV står således för en mycket stor andel av de screeningpositiva resultaten som kräver någon form av uppföljning. NKcx inhämtning av data från cytologilaboratorierna inkluderar även de HPV-test som finns

registrerade hos cytologilaboratorierna. Det finns dels cytologilaboratorier som utför HPV-test, dels finns det mikrobiologiska laboratorier som exporterar data om HPV-test till sitt regionala cytologi-laboratorium. Förutom den import av HPV-data som vi får via cytologilaboratorierna så har vi även inhämtat HPV-data direkt från de mikrobiologiska laboratorierna i Region Skåne, från Karolinska Universitetssjukhuset samt från Västra Götalandsregionen.

Ett viktigt framsteg var formuleringen av en nationell nomenklatur för registrering av HPV-data i laboratedatasystem för patologi/cytologi (vilken finns att ladda ner på vår hemsida). Vi har sedan tidigare en generell nomenklatur för registrering som används i mikrobiologiska labbdatasystem och med den standardiserade HPV-nomenklaturen för patologi/cytologi har vi nu goda förutsättningar att åstadkomma en snabb återkoppling.

### HPV Självprovtagning

Självprov är HPV-prov taget av kvinnan själv. Detta har varit rekommenderat för långtidsuteblivare i många år och är sedan länge ett önskemål från patientorganisationerna. Syftet är en så bekväm och kostnadseffektiv screening som möjligt.

I de flesta fall har vi identifierat självproven genom att använda de provtagningsserier laboratorierna har angett som självprov. Data presenteras för första gången i årets rapport, för 2019 med ett helt års uppföljningstid och för 2020 med den uppföljningstid som finns till förfogande.

Kvinnorna som deltar med HPV-självprov delas i denna redovisning in i a) screeningdeltagare (senaste provet är taget mellan 2,5 år och 7 år sedan för kvinnor i åldern 30 till 49 år, respektive mellan 6,5 år och 11 år sedan för kvinnor i åldern 50 till 70 år) och i b) långtidsuteblivare (senaste prov taget över 7 år sedan, respektive över 11 år sedan) i redovisningen. Övriga kvinnor med självprovtaget prov redovisas endast under det totala antalet prov.

Tabell 10: Antal självprov per år och region

År Region	2019			2020						
	Totalt	Screening	Långtids-uteblivare	Totalt	Screening	Långtids-uteblivare				
	Antal	Antal	Andel	Antal	Antal	Andel				
Stockholm	3 331	97	2,9%	2 892	86,8%	5666	149	2,6%	4 137	73,0%
Östergötland	-	-	-	-	-	996	118	11,8%	440	44,2%
Jönköping	-	-	-	-	-	259	81	31,3%	124	47,9%
Skåne	7 231	1 725	23,9%	1 240	17,1%	12 089	5 892	48,7%	1 101	9,1%
Västra Götaland	363	131	36,1%	50	13,8%	648	255	39,4%	163	63,9%
Alla regioner	10 925	1 953	17,9%	4 182	38,3%	19 658	6 495	33,0%	5 965	30,3%

Det är anmärkningsvärt få regioner som använder självprovtagning och då endast i små volymer. Även om antalet självprov fördubblats från 2019 till 2020 så rör det sig fortfarande om närmast försumbara provvolymen.

Tabell 11: Antal självprov per år och åldersgrupp

År Region	2019					2020				
	Totalt		Screening Antal	Långtids- uteblivare		Totalt		Screening Antal	Långtids- uteblivare	
	Antal	Andel		Antal	Andel	Antal	Andel		Antal	Andel
<23 år	-	-	-	-	-	1	0	0%	n.a.	n.a.
23-29 år	5	0	0%	n.a.	n.a.	1 598	1 064	66,6%	n.a.	n.a.
30-49 år	4 723	842	17,8%	1 996	42,3%	9 021	4 082	45,2%	2 970	32,9%
50-70 år	6 169	1 113	18,0%	1 831	29,7%	8 988	1 334	14,8%	2 995	33,3%
>70 år	21	5	23,8%	n.a.	n.a.	44	15	34,1%	n.a.	n.a.
Alla åldrar	10 925	1 960	17,9%	3 827	35,0%	19 658	6 495	33,0%	5 965	30,3%

Tabell 12: Antal (och andel) kvinnor med positiva självprov per år och region

År Region	2019			2020		
	Antal prov	Antal POS	Andel POS (%)	Antal prov	Antal POS	Andel POS (%)
Stockholm	3 331	355	10	5 666	627	11
Östergötland	-	-	-	996	122	12
Jönköping	-	-	-	259	29	11
Skåne	7 231	1 237	17	12 089	2 147	18
Västra Götaland	363	13	11	648	103	16
Totalt antal prov	10 925	1 605*	15	19 658	3 028**	15

\* En kvinna med prov i två regioner förekommer

\*\* Två kvinnor med prov i två regioner förekommer

Det är anmärkningsvärt stora skillnader i andel positiva självprovtagningsskärmar mellan regionerna. Även om en viss skillnad kan förklaras av olika åldersgrupper och/eller provtagningsskärmar så pekar fynden på att kvalitetssäkring av att självprovtagna skärmar blir korrekt tagna och korrekt analyserade är mycket viktigt.

### Andel cellprov utan endocervikala celler (KI 6)

”Endocervikala celler saknas” är ett vanligt fynd som ses för ca. 6–8% av proven. Måttet har traditionellt använts som ett mått på provkvalitet, men storskaliga registerlänkningsstudier har funnit att det inte har någon effekt alls på cancerrisken. Det är således tveksamt om det borde redovisas eftersom det kan riskera att leda till en fel-fokusering av kvalitetsarbetet. Eftersom det fortfarande ingår bland Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer har vi valt att ändå redovisa det nedan.

### Kvalitet på inrapporterade SNOMED-koder

Att de koder som registreras för olika cytologiska fynd överensstämmer med nationell nomenklatur är väsentligt av flera skäl. NKCCx utför varje år ett betydande arbete för, att i dialog med laboratorier, tolka de lokalt använda koderna. Som framgår av data i denna årsrapport lyckas detta nästan alltid, men det kvarstår ändå alltid en viss osäkerhet om tolkningen av lokala (ej nationellt standardiserade) koder, gjorts korrekt. För ett flertal laboratorier skiljer sig diagnosprofilen från riksgenomsnittet med mer än 3 standardavvikelse och det är svårt att säga om det t.ex. kan röra sig om skillnader i lokal kodning eller om det rör sig om ett reellt diagnostiskt problem. Vi har också ett flertal exempel på hur samma kod betyder olika saker i olika landsting. För fullgod patientsäkerhet är det därför väsentligt med en standardiserad registrering av de cytologiska fynden.

En nationell nomenklatur utformas av Svensk Förening för Klinisk Cytologi och NKCCx följer den av professionen utarbetade nomenklaturen. Som kvalitetsmått för om använda koder följer nationell nomenklatur har NKCCx föreslagit ett kvalitetsmått: ”Tolkning av inrapporterade diagnoskoder”. Sedan 2014 redovisas en öppen rapportering av detta kvalitetsmått på [www.nkcx.se](http://www.nkcx.se).

Redovisningen finns i grafisk och tabellarisk form på [www.nkcx.se](http://www.nkcx.se) både för riket samt laboratorievís, som den procentuella andelen:

- a) Av alla enskilda diagnoser
- b) Av alla unika diagnoskoder
- c) Av alla prov

Där framgår även hur många diagnoskoder som har översatts till gällande nationell nomenklatur.

Liksom för HPV-test är det endast meningsfullt att jämföra profilen av cytologiska diagnoser grupperat efter vilken indikation som provet har tagits. Redovisningen är baserad på indikation för analysen enligt 1) Primär HPV/Sekundär cytologi, 2) Sekundär HPV/primär cytologi samt 3) Indicerad cytologi.

## Diagnosprofil cytologi

Tabell 13: Cytologidiagnoser (enligt den nationella nomenklaturen) per prov år 2020

Diagnosprofil cytologi	SNOMED	Screening cytologi (Reflex HPV)		Reflex cytologi (Screening HPV)		Indicerad cytologi	
		Antal	Procent	Antal	Procent	Antal	Procent
Ej bedömbart prov	M09010	1 796	1,56%	172	0,81%	2 494	2,38%
Endocervikala celler saknas	M09019	9 393	8,15%	1 355	6,42%	8 387	8,01%
Normalt/ benigt prov	M00110	97 600	84,73%	10 328	48,91%	78 813	75,31%
Lätt skivepiteltypi (ASC-US)	M69710	7 061	6,13%	4 553	21,56%	13 190	12,60%
Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H)	M69719	388	0,34%	433	2,05%	1 651	1,58%
Låggradig intraepitelial skivepitellesion / LSIL	M80770 [1]	3 765	3,27%	2 475	11,72%	9 532	9,11%
Höggradig intraepitelial skivepitellesion/ HSIL	M80772 [2]	792	0,69%	1 036	4,91%	3 021	2,89%
Misstanke om skivepitelcancer	M80701 [3]	4	0,00%	11	0,05%	83	0,08%
Körtelcellsatypi	M69720	107	0,09%	131	0,62%	670	0,64%
Adenocarcinom in situ (AIS) eller misstanke om Adenocarcinom	M81401[4]	10	0,01%	44	0,21%	197	0,19%
Atypi i celler av oklar/ annan celltyp	M69700	43	0,04%	27	0,13%	156	0,15%
Maligna celler av oklar celltyp/ annan celltyp	M80009	0	0,00%	0	0,00%	29	0,03%
Ej tolkningsbar		466	0,40%	0	0,00%	290	0,28%
Antal prov		115 183		21 118		104 656	

<sup>1</sup>M74006 (CIN1) tillordnades M80770 (LSIL)

<sup>2</sup>M74007 (CIN2) och M80702 (CIN3) tillordnades M80772 (HSIL)

<sup>3</sup>M80703 (Skivepitelcancer) tillordnades M80701 (misstanke om skivepitelcancer)

<sup>4</sup>M81403 (Adenocarcinom) tillordnades M81401 (misstanke om Adenocarcinom)

För screeningprover med primär cytologi bedömdes 84% som cytologiskt normala. Skivepitelförändringarna dominerades av skivepiteltypi (ASCUS) och låggradiga skivepitelförändringar (LSIL) med 6,1% respektive 3,3%. Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H) förekom i 0,3% av proverna, höggradiga skivepitelförändringar HSIL (CIN 2 och CIN3) i 0,7% och misstanke om skivepitelcancer i 0,0% (4 prov). Körtelcellsatypi förekom i 0,09% av proverna, och 0,01% (10 prov) uppvisade adenocarcinom/ adenocarcinom in situ (AIS).

Utav reflexproven med primär HPV-analys, där endast HPV-positiva prov analyseras för cytologi, bedöms endast 49% som cytologiskt normala, skivepitelförändringarna dominerades av skivepitelatypi (ASCUS) och låggradiga skivepitelförändringar (LSIL) med 22% respektive 12%. Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H) förekom i 2,1% och höggradiga skivepitelförändringar HSIL (CIN 2 och CIN3) i 4,9% av proverna, 0,05% (11 prov) uppvisade misstänkt skivepitelcancer. Körtelcellsatypi förekom i 0,6% av proverna, och 0,2% (44 prov) uppvisade adenocarcinom/ adenocarcinom in situ (AIS).

För inducerad cytologi (vilket motsvarar provtagning på kliniska remisser) är andelen cytologiskt normala med 75% något lägre än för screeningcytologi. Skivepitelatypi (ASCUS) och låggradiga skivepitelförändringar (LSIL) är betydligt högre än för screeningcytologi, med 13% och 9,1% respektive. Misstänkt höggradig dysplasi (ASC-H) förekom i 1,6% av proverna, höggradiga skivepitelförändringar HSIL (CIN 2 och CIN3) i 2,9% och misstanke om skivepitelcancer i 0,08% (83 prov). Körtelcellsatypi förekom i 0,6% av proverna, och 0,19% (197 prov) uppvisade adenocarcinom/ adenocarcinom in situ (AIS).

### **Andel kvinnor med normalt cytologiprov efter positivt HPV-test (KI 7)**

Detta mått motsvaras av andelen prov med normal diagnos i cytologi efter HPV-screeningstest, vilket framgår av Tabell 13 ovan. För 2020 var det således 48,9%.



## Andel kvinnor med positiva cellprov som utretts vidare (KI 8)

### Uppföljning av höggradiga cellförändringar

Det är av stor vikt att höggradiga cytologiska förändringar följs upp med kolposkopi och biopsi för vidare utredning. En mätbar andel av svenska kvinnor med invasiv cervixcancer har haft cellförändringar som inte följts upp. Olika länders screeningprogram har olika hög andel cervixcancerfall med denna bakgrund, vilket tyder på att det bör vara möjligt att förebygga dessa cancerfall i välordnade program. Det nationella vårdprogrammet rekommenderar att cellförändringar med CIN 2 eller högre (CIN 2+) följs upp med kolposkopi och vävnadsprov inom tre månader från diagnos. NKCx gör länsvisa sammanställningar av andelen cytologiska förändringar med CIN 2+ som följts upp med vävnadsprov inom 3 månader resp. 1 år efter diagnos. Samtliga analyser har utförts i den nationella databasen, så att även vävnadsprov tagna i annat landsting (t.ex. för kvinnor som flyttat) är inkluderade i analyserna. Vävnadsprov inom 1 år efter diagnos med CIN 2+ har beräknats som en omvänd överlevnadsfunktion (1 – sannolikheten att inte ha tagit ett vävnadsprov) enligt Kaplan-Meier-metoden och visar den kumulativa andelen prover med CIN 2+ som vid någon tidpunkt har följts upp med ett vävnadsprov någonstans i landet.

Tabell 14: Uppföljning efter CIN2+ (HSIL) i cellprov.

Region	Antal kvinnor med CIN2+(HSIL+) 2019	Andel (%) som följts upp med vävnadsprov		Kvinnor med utebliven uppföljning Ej uppföljda 2020-12-31 (antal kvinnor)
		inom 3 månader	inom 1 år	
Stockholm	2563	79	97	33
Uppsala	401	64	98	6
Södermanland	255	71	96	4
Östergötland	550	66	98	6
Jönköping	411	58	98	1
Kronoberg	209	51	99	1
Kalmar	321	71	96	6
Gotland	77	82	96	2
Blekinge	172	69	99	2
Halland	260	76	97	4
Skåne	1461	60	91	101
Västra Götaland	1637	54	95	29
Värmland	307	73	99	2
Örebro	351	65	97	6
Västmanland	210	58	92	14
Dalarna	947	55	96	6
Gävleborg	134	67	94	5
Västernorrland	320	43	97	4
Jämtland	143	36	95	4
Västerbotten	284	67	96	3
Norrbottn	217	48	99	1
Riket	11230	63	96	240

I landet som helhet följdes 63% av CIN2+ (HSIL) tagna 2019 upp med vävnadsprov inom 3 månader och 96% inom 1 år, vilket är siffror som motsvarar föregående år. Fem regioner följer upp mindre än 96% med vävnadsprov inom ett år. Den lägsta andelen uppföljda CIN2+ fanns i Skåne upp som följde upp 91% av dessa kvinnor inom ett år. 101 kvinnor med CIN2+ saknade uppföljning. Västra Götaland som förra året hade lägst andel uppföljda inom ett år (86%) har i år förbättrats avsevärt och har nu följt upp 95% av kvinnorna med CIN2+ inom ett år.

Tabell 14 visar också det exakta antalet kvinnor som haft cellförändring med CIN2+ under 2019 som fortfarande inte följts upp med vävnadsprov den 2020-12-31, vilket var 240 personer. Detta är en förbättring jämfört med föregående år (då det var 342 kvinnor). För många regioner rör det sig endast om enstaka personer utan uppföljning.

### **Andel HPV-positiva kvinnor med normal cytologi som tar ett nytt cellprov inom 3,5 år (KI 9)**

Andelen HPV-positiva kvinnor med normal cytologi (taget mellan 2016-01-01 och 2017-06-30) som har tagit ett nytt cellprov inom 3,5 år (till och med 2020-12-31) är 81%.

### **Andel kvinnor med falskt negativa cellprover (KI 10)**

Kvalitetsindikator 10, andel kvinnor med falskt negativa cellprover, är den enda av kvalitetsindikatorerna som direkt mäter screeningens skyddseffekt mot själva cancer. De kvinnor som har tagit ett prov och fått besked om att det var normalt har en kraftigt sänkt risk för livmoderhalscancer. Inga tester är förstås helt säkra så cancer kan uppstå innan nästa screening, men det är angeläget att följa hur ofta detta sker för att säkerställa att skyddet efter ett normalt prov inte försämras. Tyvärr kan NKCx inte räkna ut detta mått själv, eftersom uppgift om cancer i befolkningen finns hos Cancerregistret vid Socialstyrelsen och inte varit tillgängligt. Vi gör därför tvärtom, det vill säga tillgängliggör hela NKCx för Socialstyrelsen så att Socialstyrelsen kan räkna ut detta viktiga kvalitetsmått på cervixcancerscreeningen.

I Socialstyrelsens rapport "Nationell utvärdering av livmoderhalsscreening" från 2020 rapporterades kvalitetsindikator 10 för kvinnor som tagit cellprov mellan 2008 och 2015. Antalet falskt negativa cellprover, det vill säga prov som inte uppvisar cellförändringar, men där livmoderhalscancer diagnosticeras inom ett screeningintervall (intervallcancer) stiger över tid från 17 till 25 falskt negativa prov per 100 000 prov. Årets uppmätning av KI 10, visar en glädjande minskning av cancer efter negativt cellprov (se separat artikel).

## Invasiv livmoderhalscancer: åldersstandardiserad incidens.

För alla landets län och för riket har den åldersstandardiserade incidensen av livmoderhalscancer (Tabell 15) beräknats årligen för perioden 2010-2019 och den genomsnittliga procentuella årliga förändringen för perioden har därefter beräknats. Ålderstandardiserad incidens anges också för en 4-årsperiod (2010-2013) och två 3-årsperioder (2014-2016 resp. 2017-2019). Förutom ett p-värde för trenden har en s.k. andragradsterm beräknats för att fånga avvikelser från en linjär trend. I texten nedan anges för vilka regioner en statistiskt säkerställd sådan avvikelse finns och vilken riktning den har. Incidenstalen har ålderstandardiserats med den svenska befolkningen år 2000 som standardpopulation. Uppgifter om invasiv livmoderhalscancer har hämtats från Socialstyrelsens statistikdatabas och uppgifter om den kvinnliga medelbefolkningen från Statistiska Centralbyråns statistikdatabas.

Tabell 15: Ålderstandardiserad incidens av invasiv livmoderhalscancer

Län	2010-2013	2014-2016	2017-2019	Genomsnittlig procentuell årlig förändring 2010-2019	p-värde för trend
Stockholm	9,88	10,90	10,12	0,5	0,48
Uppsala	14,32	16,82	14,69	1,4	0,50
Södermanland	12,43	9,10	11,51	-1,5	0,69
Östergötland	14,75	16,98	15,54	1,1	0,77
Jönköping	8,38	10,40	12,47	5,1	0,08
Kronoberg	6,46	12,08	6,29	0,5	0,93
Kalmar	7,52	11,65	10,90	4,0	0,34
Gotland	5,56	14,11	12,03	13,8	0,09
Blekinge	14,16	15,94	11,45	-2,3	0,48
Skåne	9,29	9,61	9,71	0,0	0,97
Halland	10,78	11,52	11,26	2,0	0,58
Västra Götaland	7,98	10,65	10,70	4,8	0,07
Värmland	9,23	16,32	10,35	3,0	0,45
Örebro	9,87	12,10	8,83	-1,3	0,68
Västmanland	11,05	12,28	15,32	5,2	0,0002
Dalarna	8,70	11,63	12,56	4,5	0,20
Gävleborg	11,04	13,39	14,36	2,6	0,39
Västernorrland	5,42	11,31	8,99	7,9	0,05
Jämtland	10,01	9,96	7,64	-5,0	0,42
Västerbotten	9,47	9,99	11,00	3,0	0,17
Norrbottnen	8,35	13,15	12,95	6,4	0,03
Riket	9,62	11,55	11,00	2,1	0,03

Liksom vi rapporterat de senaste fyra åren (se tidigare Årsrapporter på [www.nkcx.se](http://www.nkcx.se)) ökar livmoderhalscancer fortfarande i riket och några regioner. Dock ser ökningen av incidensen ut att ha avtagit och vara på nedåtgående i riket och i flera regioner. Över hela perioden 2009-2019 ses en statistiskt säkerställd ökning av livmoderhalscancer i riket med i genomsnitt 2,1 % per kalenderår och incidensen för perioden 2017-2019 är 11 per 100 000 kvinnor, vilket är en liten minskning från den föregående perioden 2014-2016. Dessutom finns det tydliga tecken på en nedåtgående trend i slutet av tidsserien, vilket bekräftas av en statistiskt säkerställd negativ avvikelse från den linjära trenden. För Västmanland och Norrbotten ses dock kraftiga och statistiskt säkerställda genomsnittliga årliga öknings på 5,2 % respektive 6,4 %. Tendenser till kraftiga öknings finns också i Jönköping, Kalmar, Gotland, Västra Götaland, Dalarna och Västernorrland, med genomsnittliga årliga öknings om 4 % eller mer. Dessa är dock inte statistiskt säkerställda. Gotland visar liksom riket en tydligt nedåtgående trend under slutet av perioden som är statistiskt säkerställd och övriga län i denna grupp visar, med undantag av Dalarna, också en minskande incidens mot slutet av perioden.

## Väntetid från provtagning till besked om provsvar skickats (KI 11)

Svarstid beräknas som datum för slutsvar minus datum för provtagning och redovisas som mediantid och som 90:e percentilen av svarstider. Rekommendationen från Svensk förening för klinisk cytologi är att den 90:e percentilen bör ligga under 28 dagar. Detta är viktigt för fullgod service och minskad oro för kvinnan. Vi har tidigare redovisat att det finns belägg för att förlängda handläggningstider även ökar risken för cancer, varför det är dubbelt angeläget att tillse att laboratorier håller rekommenderade svarstider.

Tabell 16: Svarstider för cellprover (cytologi och HPV sammantaget) i dagar

Laboratorium	Antal prover	Median av svarstid i dagar	90:e percentil av svarstid i dagar
Stockholm/ Gotland	116 472	7	22
Synlab	10 221	7	13
Unilabs Huvudsta	48	9,5	22
Unilabs St Göran	22 873	9	14
Uppsala	31 605	15	36
Södermanland	23 987	12	29
Östergötland	44 938	11	21
Jönköping	34 672	19	48
Kronoberg	12 422	13	28
Kalmar	23 897	10	21
Blekinge	12 507	14	51
Skåne	137 410	21	45
Halland	38 186	11	29
Västra Götaland/ Borås	27 785	14	28
Västra Götaland/ Sahlgrenska	87 864	26	60
Västra Götaland/ Skövde	34 421	20	42
Västra Götaland/ Trollhättan	20 567	20	43
Värmland	32 059	8	21
Örebro	26 060	8	30
Västmanland	24 267	16	48
Dalarna	30 817	8	22
Gävleborg	19 712	13	20
Västernorrland	22 594	52	85
Jämtland	12 488	18	31
Västerbotten	25 837	25	41
Norrbottnen	15 361	13	33
Riket	889 070	14	40

Antalet prover har sjunkit i jämförelse med förra året, men det har ändå skett en anmärkningsvärt stor förbättring hos flertalet laboratorier. Trots pandemin har många ändå sänkt medianen och den 90:e percentilen av sina svarstider i år. De regioner vars laboratorier uppfyller rekommendationen för svarstid på under 28 dagar för 90 procent av proverna är: Stockholm/Gotland, Östergötland, Kronoberg, Kalmar, Värmland, Dalarna och Gävleborg. Värt att notera är att Kronoberg sedan i fjol sänkt sin svarstid från 105 till 28 dagar och därmed når rekommendationen. Borås är det enda laboratoriet i Västra Götaland som uppfyller rekommendationen, men notera att Sahlgrenska har halverat sin svarstid från 121 dagar förra året till 60 dagar i år, och att även Skövde och Trollhättan sänkt sina svarstider. Västernorrland, vilket i år är regionen med den längsta svarstiden för 90% av proverna, har också sänkt sin svarstid - från 131 till 85 dagar. För hela riket ligger svarstiden på 40 dagar för 90 procent av proverna, vilket är betydligt lägre än förra året. Det är i synnerhet laboratorier som gått över till primär HPV som redovisar kortast mediansvarstider.

### Mer information om Analysregistret

Mer information om Analysregistret finns under [www.nkcx.se](http://www.nkcx.se)

# Årsrapport med processdata till 2020

## Årsrapport med processdata till 2020

Charlotte Örndal, oktober 2021.

Nationella Kvalitetsregistret för Cervixcancerprevention (NKCX) består av två delar: Analysregistret och **Processregistret**. De båda registerdelarna hanterar väsentligen samma variabler, men registerdelarna kan sägas ha olika rytm och olika användningsområden.

**Analysregistret** laddas med information från hela landet årsvis och detaljerade kvalitetsrapporter ges ut årligen. **Processregistret**, som också går under namnet **Cytburken**, har en kort uppdateringstid med veckovisa dataleveranser från aktörer inom cervixcancerprevention i anslutna regioner. Processregistret innehåller en kvalitetsregisterdel och ett vårddataregister.

Vårddataregistret har en översiktsvy som ger möjlighet för behörig personal med arbetsuppgifter inom cervixcancerprevention och dysplasiutredning och som inhämtat kvinnans medgivande, att se en sammanställning av en kvinnas samtliga prover och behandlingar relaterade till cervixcancerpreventionsprocessen. Detta underlättar det dagliga arbetet. Det finns också en frågevy som endast visar senaste datum för cellprov och en uppmaning att erbjuda cellprov om intervallet är rätt, vilken kan användas vid besök hos MVC eller gynekolog av annan orsak. Under kalenderåret 2020 gjordes 113 000 slagningar för översiktsvyn över prov och behandlingar och 118 000 slagningar för datum för senaste cellprov.

Processregistret producerar data som kan ses i realtid via webben med delvis valbara formulär som kan brytas ner till individnivå för provtagare. Dessa data är inte övervakade och ligger därför inte öppet för alla, men är tillgängliga för behöriga vårdgivare i anslutna regioner. Vilka data som kan ses är olika och beror på exakt vilken information förutom de grundläggande kvalitetsparametrarna som respektive region har beslutat sig för att rapportera in till registret. Funktionen möjliggör en lättillgänglig uppföljning av lokalt arbete inom preventionsprocessen för samtliga ingående aktörer i anslutna landsting.

### **Ineras projekt screeningstöd livmoderhals**

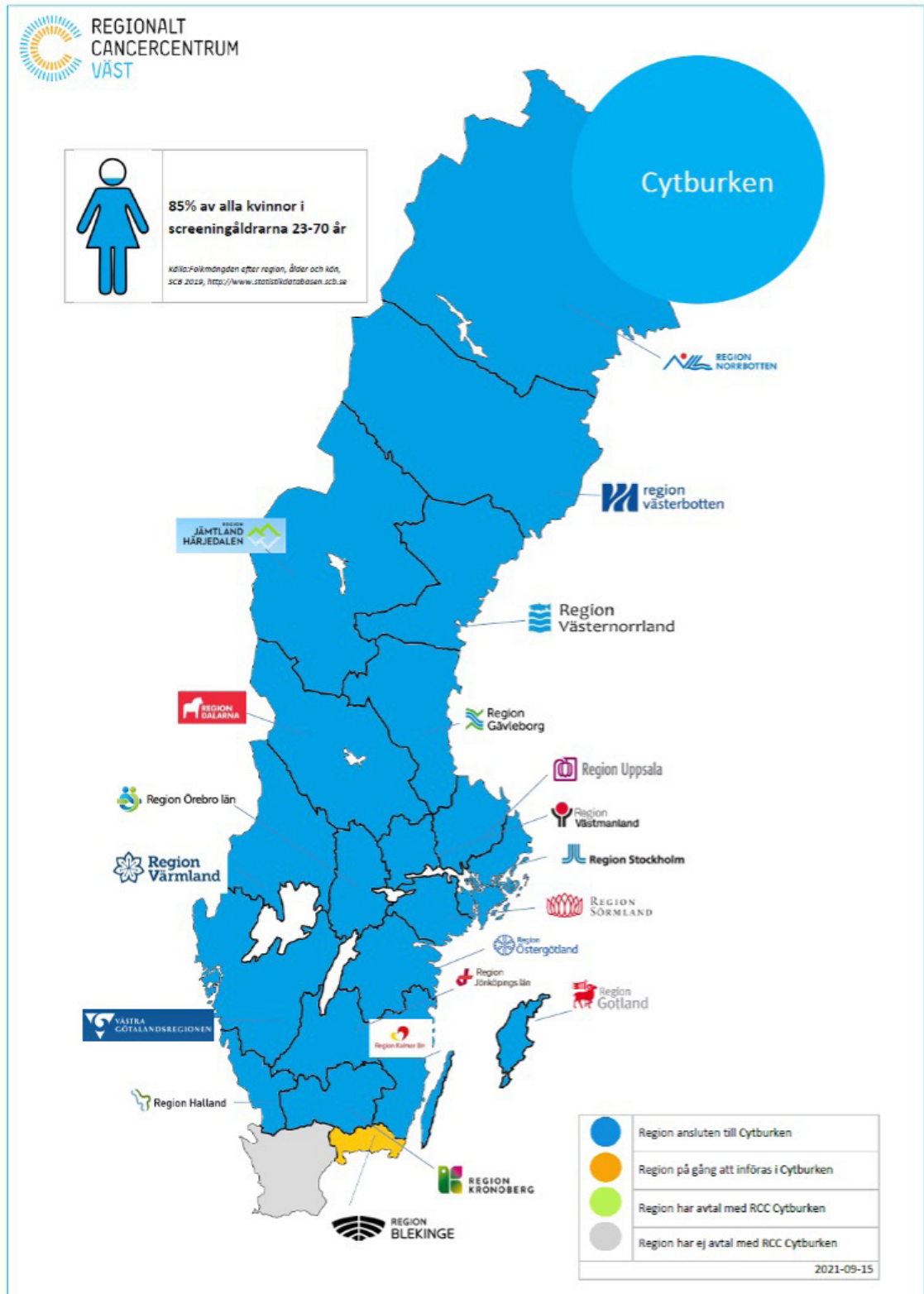
Inera har fått i uppdrag, att utveckla en tjänst som möjliggör, att dela källningsgrundande information mellan regioner, för att kunna erbjuda kvinnor som flyttar eller väljer provtagning/utredning i annan region än sin folkbokföring lika vård. Projektet pausades under 2020, men det finns en avsikt att ta upp arbetet igen, man kan läsa mer om Ineras projekt här: <https://www.inera.se/tjanster/screeningstod-livmoderhals/>

Arbetet med att erbjuda regioner att ansluta till tjänsten via Cytburken har pausats under 2020.

### **Läget under 2020**

Arbetet med Cytburken har på olika sätt påverkats av pandemin. Restriktionerna har stoppat fysiska möten och samverkan på plats och i stort sett allt arbete har skett via digitala plattformar. Personella resurser har i varierande grad tagits i anspråk för arbetsuppgifter relaterade till pandemins påverkan och även för Cytburken kan man se vissa negativa effekter på hur utvecklingsarbetet fortskridit under året jämfört med den ursprungliga planen för året.

Figur 1: Översikt över anslutning till Cytburken till och med september 2021.







Stora skillnader finns mellan olika geografiska områden inom ett sjukvårdsdistrikt, såväl mellan kommuner som mellan distrikt inom en kommun. Detta är viktig kunskap för varje region ansvarig för screeningprogrammet, och ger underlag för riktad analys och riktade insatser. För en del områden i landet skiljer sig täckningsgraden nästan 30 procentenheter mellan olika kommundelar.

### **Deltagande efter kallelse**

Deltagande efter kallelse motsvarar en av Socialstyrelsens fastlagda indikatorer för screeningens kvalitet (nummer 2), men har ingen fastlagd nationell målnivå. Till skillnad från täckningsgraden, som mäter hur stor andel av kvinnor som tagit ett cellprov inom den föreskrivna tiden skall deltagande efter kallelse mäta hur stor del av kvinnor som får en kallelse som går och tar ett cellprov i anslutning till detta. Beräkningen vilar på antagandet att ett cellprov taget inom en tremånadersperiod från att kallelse skickats på något sätt triggats av kallelsen oavsett provtagande enhet. För att få en rimlig beräkning förskjuts underlaget för intervallet till att omfatta kallelser skickade under ett år med slutdatum 2020-09-30. Beräkningen bygger på korrekta data om utskickade kallelser från använda kallelsesystem. Hur omkallelser till uteblivare används påverkar utfallet i denna analys, då omkallelser i regel inte kan identifieras i dataunderlaget.

De flesta områden har ett lägre deltagande efter kallelse i årets beräkning än tidigare år, vilket rimligen till stora delar beror på pandemin. Värdena får följas noga efter att restriktionerna tagits bort.



## Orsak till provtagning med cellprov (indikationsprofil)

Cellprover tas antingen som screeningprov eller som indicerat prov/prov med klinisk remiss. På den kliniska remissen skall enligt de nationella rekommendationerna orsaken till provtagningen anges efter valbara alternativ. En indikationsprofil, som anger fördelningen av orsak till provtagning, kan tas fram för de regioner som skickar in data till kvalitetsregistret. Här avgör alltså kvalitet på indata detaljnivån i registrets utdata. Provtagningsindikationen rapporteras via laboratorierna. Screeningprover kan i regel identifieras genom till exempel en särskild falltyp i laboratoriernas informationssystem. För fall med klinisk remiss krävs dels att informationen faktiskt anges på remissen och att den sedan såväl registreras i laboratoriernas informationssystem som sedan tas med i uttagen till kvalitetsregistret.

Peroperativt (i samband med operation) cellprov finns med som alternativ i remissunderlaget men förfarandet är inte längre entydigt rekommenderat. Kompletterande screening (det vill säga när en kvinna som uppsöker mottagning av andra skäl men erbjuds att screeningcellprov tas då man kan fastställa att det är dags för ett reguljärt screeningprov inom sex månader från aktuell tidpunkt) kan antingen registreras på exakt samma sätt som övriga screeningprov, eller som klinisk remiss men med indikation screening angiven som orsak. Hur detta hanteras beror på IT-stödet för screeningen och lokala instruktioner. Detta gör att kompletterande screening endast delvis kan utskiljas, men kommer att bidra till höjande av täckningsgrad.

För Region Västra Götaland och Halland kan data tas fram detaljerat, och finns publicerade i den regionala kvalitetsrapporten. För övriga sjukvårdsregioner är data varierande men kan sökas fram ur Statistikmodulen för behöriga. Som exempel ses att Region Kalmar saknar uppgifter om indikationsprofil, men Region Västmanland har data om indikation.

## Utfall i cellprov tagna som screening

Förutom att redovisa utfallet per analystyp är det av stort intresse att kunna följa utfallet per provtaget i screeningen med resultatet av samtliga analyser gjorda på det aktuella cellprovet i beaktande.

För att en sådan mer detaljerad analys krävs att inte bara analystypen är identifierad men att man i datamängden även kan skilja ut primäranalys, reflexanalys och dubbelanalys. Från 2019 års material har detta varit möjligt för Västra Götalandsregionen, och för 2020 finns alltså möjlighet till en jämförelse mellan åren. Notera att klassningen inte är gjord som extrapoleringar utan grundar sig på information i laboratoriernas dataöverföringar. För framtiden förväntas i första hand användning av primär screening med HPV, som redovisas nedan. För den intresserade av historiska data med primär cytologi så finns detaljerade redovisningar i Cytburken.

Tabell 2. Analysutfall screeningprover med primär HPV, Västra Götaland. screeningår 2020.

Primär HPV-analys	Reflex Cyt-analys					Totalt (%)
	Benignt (%)	ASCUS/ LSIL (%)	HSIL+ (%)	Obedömbart (%)	Ej analys (%)	
HPV NEG	5 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	55 969(100,0)	55 974(100,0)
HPV ÖVR	1 883 (54,5)	1 375 (39,8)	139 (4,0)	59 (1,7)	0 (0,0)	3 456 (100,0)
HPV 16/18	490 (36,0)	634 (46,6)	202 (14,9)	32 (2,4)	2 (0,1)	1360 (100,0)
HPV OBED	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (100,0)	9 (100,0)
Ej analys	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)
Totalt	2 379 (3,9)	2 013 (3,3)	342 (0,6)	91 (0,1)	55 980(92,1)	60 805 (100,0)

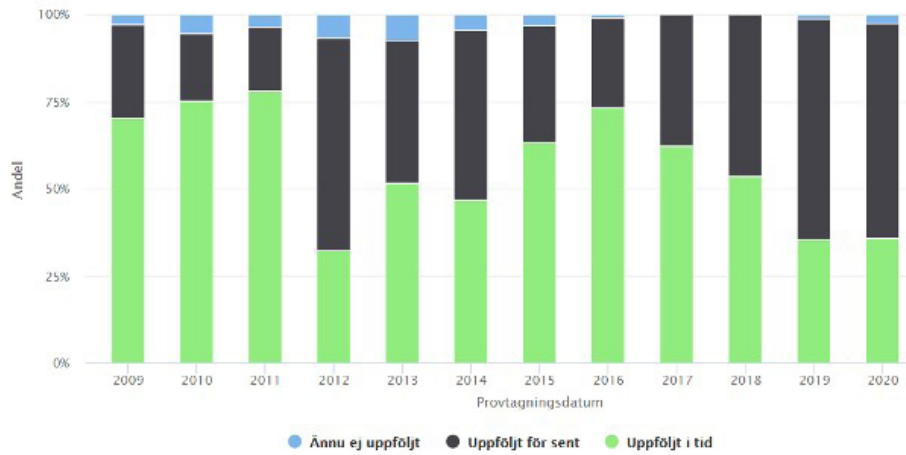
Av 60 805 kvinnor som tagit cellprov som analyserats med primäranalys för HPV utföll 55 974 prover negativt (92%) medan HPV-positivitet påvisades i 4 816. Reflexanalys med cytologi av dessa visade cytologiska avvikelser i 2 350 fall (49 %), varav 341 (7,1 %) med höggradiga avvikelser. Andelen fall som krävde reflex-cytologi var något lägre jämfört med utfallet 2019, vilket var 54 %, men andelen höggradiga avvikelser är lika. Även andelen kvinnor som behövde kallas om på grund av obedömbart cellprov var lika, 2% av fall med reflex-cytologi.

### Beräkning av andel cellprover från screening med avvikelser som har följts upp inom rekommenderade tidsramar

Cellprov med höggradig cytologisk avvikelse skall följas upp inom 3 månader från provtagningen och cellprover med låggradig cytologisk avvikelse inom 6 månader. Beräkningen för 2020 är gjord på cellprover tagna mellan 2019-07-01 och 2020-06-30 för låggradiga förändringar och 2019-10-01 och 2020-09-30 för höggradiga förändringar. Som uppföljning räknas histopatologiskt prov från cervix och för låggradiga lesioner även nytt cellprov inklusive HPV-analys med negativt utfall.

Hur väl det går att följa måltiderna är beroende av såväl laboratoriets svarstider som utredande enheters tillgänglighet och kapacitet. Under 2020 har pandemin dels påverkat laboratoriernas hantering (varierande grad av omfördelning av tillgängliga resurser till Covid-testning samt brist på laboratoriematerial i plast på världsmarknaden) dels mottagningarnas möjligheter att ta emot kvinnor. Nedan visas utfallet över tid för Region Norrbotten. Här infördes primärscreening HPV för ålderskohorter över 30 år i slutet av 2020.

Figur 4 Täckningsgrad 2020-12-31, kvinnor 23 – 70 år korrigerad för screeningintervall 3,5 till 5,5 år, Sydöstra sjukvårdsregionen.



### Mer information om Processregistret/Cytburken samt regionala kvalitetsrapporter för 2020.

Mer information om Processregistret/CytBurken finns på RCC-västs hemsida/Gynekologisk cellprovskontroll/Kvalitetsregister/Cytburken. Här finns också kontaktuppgifter.

Direktlänk:

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/kvalitetsregister/cytburken/>

De regionala kvalitetsrapporter som tas fram för Sydöstra sjukvårdsregionen, Sjukvårdsregionen Mellansverige och Västra Sverige publiceras på RCC-västs hemsida/Gynekologisk cellprovskontroll/Kvalitetsregister/Kvalitetsrapporter