

# Nationell omgranskning av normala cellprov tagna innan livmoderhalscancer

Rapport från Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx), 2018-11-30

## Sammanfattning

Kvinnor i Sverige har kunnat minska risken för livmoderhalscancer med cirka 90 procent genom att delta i gynekologisk cellprovskontroll när man blivit kallad. Sedan 2014 har dock insjuknande i livmoderhalscancer ökat i Sverige, med cirka 100 ytterligare fall per år.

I en tidigare rapport har Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx) beskrivit att ökningen huvudsakligen fanns hos kvinnor som deltagit i cellprovtagning men haft ett normalt cellprov, samt att ökningen varierar kraftigt över landet (Läkartidningen 2018 Jun 5;115. pii: E9FD ).

För att ytterligare klarlägga orsaken har Sveriges 27 laboratorier ombetts lämna in data om förnyade granskningar av normala cellprov som under 16 års tid (2001-2016) lämnats av kvinnor som senare fått livmoderhalscancer. Cancer efter normalt cellprov är sällsynt: Av de totalt >10 miljoner cellprover med normala provsvar som tagits under denna tid har 1 500 prover tagna innan cancer kunnat lokaliseras och omgranskas.

## Resultaten visar att andelen av dessa prover som vid omgranskning uppgraderats från normal till avvikande har ökat på senare år.

Att en viss andel prover omvärderas vid omgranskning är normalt och ingår i förutsättningarna för screeningverksamheten. De senaste årens försämring är tydlig och statistiskt säkerställd. Den har dock inte lett till ökad dödlighet i livmoderhalscancer.

Trenden är tydligast bland de laboratorier där cancerrisken efter normalt prov ökat mest och i de landsting där canceruppkomsten ökat mest.

Utredningen har tidigare visat att ökningen av cancer i första hand beror på en ökad cancerrisk efter ett normalt cellprov och omgranskningen har nu givit direkta belägg för att det skett en försämring av analyserna.

Resultaten tyder på att ökningen av livmoderhalscancer bör kunna hejdas genom ett antal tydliga och konkreta åtgärder, exempelvis:

- Alla landsting bör snarast införa det rekommenderade screeningprogrammet med cellprovtagning med HPV-test, med tillägget om tidigareläggning av uppföljningen av kvinnor med HPV 16/18 och normalt cellprov.
- Nya sätt att mäta kvalitet som kan ge tidig varning om cancerrisken skulle öka behöver införas, exempelvis öppna jämförelser av normala prover som föregått höggradiga cellförändringar och uppföljning av statistik för enskilda diagnostiker.
- Landets laboratorier behöver göra en egen analys över utvecklingen och dess orsaker samt ta fram och rapportera handlingsplaner för förbättring.

## Analysresultat

I mycket få fall behöver en diagnos omvärderas vid ett normalt cellprov. Men i de sällsynta fall när normala cellprover föregått ett cancerinsjuknande brukar omvärdering i efterhand resultera i en ny diagnos i 10-20% av proven. Andelen prover som ursprungligen bedömts som normala under perioden 2001-2006 överensstämmer med detta, men har totalt sett ökat kraftigt sedan dess.

Sannolikheten för ändrad diagnos är samtidigt mycket beroende av hur lång tid som förflutit från provtagningstillfället till diagnos av cancer. Detta är således en störfaktor i analysen, eftersom de äldsta proven också har längst uppföljning. För att justera för denna störfaktor har data analyserats i en så kallad multivariat analys.

Siffran 0,0455 i den vänstra inringade rutan anger hur stor ökningen är genomsnittligt per år mellan 2001-2016, dvs i medeltal 4,6%.

Siffran 0,0214 är p-värdet för att utvärdera statistisk signifikans.

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-92.1852	39.8075	-170.206	-14.1638	5.36	0.0206
scr_yr	1	0.0455	0.0198	0.0068	0.0843	5.30	0.0214
diff	1	-0.1182	0.0249	-0.1670	-0.0695	22.62	<.0001
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

## Multivariat analys begränsad till laboratorier med hög ökad cancerrisk efter normalt prov

Data från Läkartidningen juni 2018 har använts för att sortera laboratorier. De laboratorier som hade högst incidenskvot i analysen i Läkartidningen juni 2018 var: Uppsala, Eskilstuna, Linköping, Vaxjö, Kalmar, Borås, Karlstad, Falun, Sundsvall, Umeå, Sunderby, Medilab

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-154.649	58.3936	-269.098	-40.1993	7.01	0.0081
scr_yr	1	0.0766	0.0290	0.0197	0.1335	6.97	0.0083
diff	1	-0.1386	0.0366	-0.2103	-0.0669	14.35	0.0002
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

### Multivariat analys begränsad till laboratorier med låg ökad cancerrisk efter normalt prov

Data från Läkartidningen juni 2018 har använts för att sortera lab. De lab som hade lägst incidenskvot i analysen i Läkartidningen i juni 2018 var Huddinge, Karlskrona, Kristianstad, Malmö, Lund, Helsingborg, Halmstad, Skövde, Örebro, Gävleborg

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-34.4685	54.4558	-141.200	72.2630	0.40	0.5268
scr_yr	1	0.0168	0.0271	-0.0363	0.0698	0.39	0.5349
diff	1	-0.0964	0.0337	-0.1625	-0.0304	8.19	0.0042
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

Data i de inringade rutorna visar att andelen ändrade fynd ökat med 7,6% per år i den övre analysen, vilket är mycket statistiskt signifikant, medan ingen säkerställd förändring ses i den nedre analysen.

### Multivariat analys begränsad till de landsting som har hög incidens av cervixcancer 2014-2015 jämfört med 2002-2013

Landsting med hög ökning av livmoderhalscancer: Uppsala, Östergötland, Kronoberg, Kalmar, Blekinge, Halland, Värmland, Örebro, Dalarna, Norrbotten

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-175.857	68.1083	-309.346	-42.3669	6.67	0.0098
scr_yr	1	0.0871	0.0338	0.0207	0.1534	6.62	0.0101
diff	1	-0.1106	0.0414	-0.1918	-0.0295	7.14	0.0076
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

## Multivariat analys begränsad till de landsting som har låg eller ingen ökning av incidensen av cervixcancer 2014-2015 jämfört med 2002-2013

Landsting med låg eller ingen ökning av livmoderhalscancer: Stockholm, Sörmland, Skåne, Västra Götaland, Gävleborg, Västernorrland, Västerbotten

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-81.7979	58.3963	-196.253	32.6568	1.96	0.1613
scr_yr	1	0.0403	0.0290	-0.0166	0.0972	1.93	0.1649
diff	1	-0.0821	0.0369	-0.1544	-0.0098	4.96	0.0259
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

Data i de inringade rutorna visar att andelen ändrade fynd ökat med 8,7% per år i den övre analysen, vilket är statistiskt signifikant, medan ingen säkerställd förändring ses i den nedre analysen.

Stockholm den 30 november 2018

*Henrik Edvardsson*

*Björn Strander*

*Pär Sparén*

*Bengt Andrae*

*Joakim Dillner*

Henrik Edvardsson representerar Kvalitets- och standardiseringskommittén i exfoliativ cytologi (KVASt) inom Svensk förening för klinisk cytologi

Övriga författare utgör arbetsgruppen vid Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx)

Författarna tackar Jiangrong Wang (JW) för hjälp med de statistiska analyserna. JW's arbete har finansierats av Regionala cancercentrum i samverkan. NKCx tar emot anslag från Sveriges Kommuner och Landstings (SKL) satsning på nationella kvalitetsregister.

## Appendix

### Laboratorier som rapporterat omgranskningsdata som ingått i aktuell dataanalys 2018-11-27

Borås	Linköping
Eskilstuna	Lund
Falun	Malmö
Gävleborg	Medilaboratorier
Halmstad	Skövde
Helsingborg	Sundby
Huddinge	Sundsvall
Kalmar	Umeå
Karlskrona	Uppsala
Karlstad	Växjö
Kristianstad	Örebro

### Laboratorier som rapporterat omgranskningsdata som EJ ingått i aktuell dataanalys 2018-11-27

S:t Görans sjukhus	(för många saknade observationer)
Trollhättan	(rapportering efter deadline)

### Laboratorier som EJ rapporterat omgranskningsdata

Jönköping	(omgranskningsdata utlovade inom kort)
Sahlgrenska	
Västerås	