

Svensk Förening för Klinisk Cytologi och Svensk Förening för Klinisk patologi			
Dokumentnamn: Cervixcytologi			Dok.nr: 4.0
Framtaget av: KVASt-Exfoliativ cytologi	Utgåva: 2017	Fastställt: 2017-01-19 och 2017-05-10	Sidor: 1 (10)

1. Hantering av prov

1.1 Klinisk bakgrundsinformation och anamnestisk remissinformation

Nationell remiss för gynekologisk cellprovskontroll respektive nationell klinisk remiss (se nationella vårdprogrammet för cervixcancerprevention, bilaga 2) bör användas för registrering av anamnes och statusuppgifter vid provtagning. Remissuppgifterna bör registreras i laborieredatasytemet. Elektronisk remiss med möjligheter till kompletterande fri text bör användas. Inskickad remiss innebär att provgivaren medger att provet kan sparas enligt biobankslagen om inget annat anges på remissen.

1.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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

1.2 Anvisningar för cytologiavdelningens hantering av provet

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

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

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

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

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

De angivna diagnoserna bör användas som standardiserade diagnosfraser. En skriftlig kommentar bör också kunna ges för att vid behov nyansera svaret.

Vid förändringar i körtelepitelet bör en skriftlig kommentar alltid ges för att om möjligt precisera ursprung i t.ex. endocervix eller endometrium. Detsamma gäller förändringar i celler av oklar eller annan celltyp.

2. Registrering och färgning

Provet registreras och sorteras enligt de rutiner som finns på respektive avdelning.

Provet färgas enligt Papanicolaou enligt de rutiner som finns på respektive avdelning.

2.1 Granskning eller screening och diagnostik

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

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

Markera atypiska celler med stämpelring eller tusch. Undvik alltför många markeringar och utmärk de mest uttalade förändringarna med "vinge" eller svans.

Cytodiagnostiker besvarar självständigt preparatet då cellmaterialet bedöms som benigt eller ej bedömbart.

Alla kontrollfall, d.v.s. atypier och maligniteter, lämnas med diagnosförslag till cytodiagnostiker med särskilda diagnostiska befogenheter eller till läkare.

Prov från kvinnor med postmenopausal blödning, olaga blödning, atypisk kolposkopi, makroskopiskt atypisk portio samt immunsuppression eller immundefekt bör granskas av två cytodiagnostiker om benigna.

En nytexaminerad cytodiagnostiker utför mikroskopisk undersökning enligt ovan men allt material eftergranskas av en erfaren cytodiagnostiker. Efter ca 6 månader eller när den ansvariga finner det lämpligt kan cytodiagnostikern börja diagnostisera och besvara gynekologiska prov med normalfynd.

Cytodiagnostikern ska regelbundet ha kontakt med laboratoriets övriga diagnostik av cervixcytologi på ett sådant sätt att hon eller han kontinuerligt kan kalibrera sin diagnostiska nivå t.ex. genom deltagande i den slutliga diagnostiken av avvikande prover ("dem") eller genom att granskningen sker i samma eller angränsande rum som för laboratoriets övriga diagnostiker.

Om den ursprungliga diagnosen ändras mer än ett steg bör provet diskuteras med en primärgranskande cytodiagnostiker. KVAS-T rekommenderar att den slutliga diagnosen, i fall med icke normal cytologi, sätts vid granskning i dubbelmikroskop eller flerhövdad mikroskop, dvs. avvikelser som leder till uppföljning bör på detta sätt granskas av två personer.

2.2 Bedömbarhet

Om atypi konstateras, kan ett prov ej besvaras som obedömbart oavsett provets kvalitet.

För att ett prov ska anses som bedömbart måste mer än 25 % av skivepitelcellerna vara väl visualiserade. Detta gäller för både vätskebaserad cytologi och konventionell cytologi.

För att ett prov ska anses representativt för transformationszonen bör det innehålla minst 10 körtelepitelceller eller metaplastiska skivepitelceller. Cellerna kan ligga enskilt eller i grupp.

2.2.1 Cellhalt vätskebaserad cytologi

För vätskebaserade prover från kvinnor med bevarad cervix gäller i normalfallet att ett prov preparerat enligt ThinPrep-metoden bör innehålla minst 5000 bevarade och väl synliga skivepitelceller. För prover preparerade enligt SurePath-metoden är motsvarande siffra 15000. (Kitchener H, Gittins M, Desai M, Smith JHF, Cook G, Roberts C, et al. *A study of cellular counting to determine minimum thresholds for adequacy for liquid-based cervical cytology using a survey and counting protocol*. *Health Technol Assess* 2015;19(22)). Metaplastiska skivepitelceller ingår i dessa siffror men inte körtelepitelceller. Vid vissa tillstånd, t.ex. efter cytostatika eller strålbehandling, efter hysterektomi eller vid uttalad atrofi kan ett cellantal som understiger 5 000 respektive 15000 accepteras. (Nayar R, Wilbur DC, eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3rd ed. Springer; 2015.)

De finns flera sätt att uppskatta cellantalet i ett vätskebaserat prov. Vanligast är att räkna antalet celler i ett visst antal synfält, t.ex. tio synfält utmed en diameter eller fem synfält utmed mot varandra vinkelräta diametrar. Tabeller för hur många celler som är nödvändiga i olika förstoringar och med olika okular finns t.ex. i Bethesdasystemets senaste utgåva. (Nayar R, Wilbur DC, eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*.) Ett standardiserat och noggrant sätt att beräkna cellhalten i både ThinPrep- och SurePath-prover ges av Kitchener et al. (Kitchener H, Gittins M, Desai M, Smith JHF, Cook G, Roberts C, et al. *A study of cellular counting to determine minimum thresholds for adequacy for liquid-based cervical cytology using a survey and counting protocol*. *Health Technol Assess* 2015;19(22)).

2.2.2 Cellhalt konventionell cytologi

För kvinnor med bevarad cervix gäller i normalfallet att provet bör innehålla uppskattningsvis 8 000–12 000 bevarade och väl synliga skivepitelceller. Vid vissa tillstånd, t.ex. efter cytostatika eller strålbehandling, efter hysterektomi eller vid uttalad atrofi kan ett cellantal som understiger 8 000 accepteras.

För att prov ska anses representativt för transformationszonen bör det innehålla minst 10 körtelepitelceller eller metaplastiska skivepitelceller. Cellerna kan ligga enskilt eller i grupp.

3. Rekommenderade klassifikationssystem

Nomenklaturen för cytologiska förändringar i cervix bör ändras från det tredelade cervikal intraepitelial neoplas-systemet (CIN 1–3) till en tvådelad nomenklatur där förändringar i skivepitelet graderas som låggradiga eller höggradiga. Terminologin motsvarar i stort en översättning till svenska och anpassning till svenska förhållanden av det amerikanska Bethesdasystemet. (Nayar R, Wilbur DC, eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3rd ed. Springer; 2015.) Denna anpassning ligger i linje med de rekommendationer som finns på europeisk nivå. (Tillgänglig på: [http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20\(2008\).pdf](http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf))

Diagnosen låggradig intraepitelial skivepitellesion/low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) motsvarar den tidigare diagnosen lätt dysplasi/CIN 1, och diagnosen höggradig intraepitelial skivepitellesion/high-grade intraepithelial lesion (HSIL) motsvarar de sammanslagna

diagnosgrupperna måttlig dysplasi/CIN 2 och stark dysplasi/skivepitelcancer in situ/CIN 3. Några diagnoser är försedda med suffixet -cyt för att tydligare kunna skilja dem från de histologiska diagnoserna.

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

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

Alla prover bör förses med topografisk kod (T-kod) för att underlätta registrering i databaser. För prover från portio/cervix rekommenderas T83000 och för prover tagna i vagina T81000.

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

Atypi i cell av oklar/annan celltyp	M69700
Maligna celler av oklar celltyp/annan celltyp	M80009

3.1 Diagnosdefinitioner och diagnostiska kriterier

3.1.1 Atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ASCUS

Skivepitelceller med atypi som överstiger vad som uppfattas som reaktivt betingad cellförändring och som ger misstankar om intraepitelial skivepitellesion/SIL, men som är kvalitativt eller kvantitativt lindrigare och saknar tecken för säker tolkning.

3.1.2 Misstänkt höggradig skivepitellesion/ASC-H

Skivepitelceller med atypi som talar för höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL, men som saknar kriterier för att säkert skilja detta från andra tillstånd som t.ex. atrofi eller reaktiva cylindercellsförändringar.

3.1.3 Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL-cyt

Skivepitelceller, huvudsakligen av yt- och intermediär cellstyp, med förstorade, vanligtvis hyperkromatiska cellkärnor med viss form- och storleksvariation. I ett vätskebaserat prov tillåter den bättre fixeringen att även dysplastiska kärnor påvisas utan påtaglig hyperkromasi. Det viktigaste kriteriet för dessa celler är då kärndiametern, som ska vara 3–4 gånger större än den normala intermediär cellens. De lätt dysplastiska cellerna har normalstor cytoplasma och deras kärnor relativt jämn kontur.

Gruppen innefattar skivepitelceller med HPV-förändringar med kärnatypi.

Gentemot atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ASCUS är det främst kärnbilden med hyperkromasi, större kärnor och något förgrovd kromatintekning som skiljer.

3.1.4 Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL-cyt

Diagnosgruppen omfattar de sammanslagna diagnoserna CIN 2/måttlig dysplasi och CIN 3/stark dysplasi/skivepitelcancer in situ.

Cellförändringarna är mer uttalade och cellbilden mer omogen än vid låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL. Detta innebär att provet kan domineras av celler av intermediär cellstyp och mer utmognade parabasceller eller av starkt atypiska epitelceller. De sistnämnda kan vara av småcellig, odifferentierad typ eller visa mer eller mindre tydlig skivepiteldifferentiering. I det vätskebaserade provet är dissociation av de atypiska cellerna och förekomst av närmast cytoplasmafria cellkärnor viktiga kriterier. Frånvaro av distinkta nukleoler, nekros och bevarad Döderleinflora talar i allmänhet emot invasiv skivepitelcancer.

3.1.5 Misstanke om skivepitelcancer

Provet skiljer sig från höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL främst genom att det oftast innehåller fler atypiska starkt dissocierade celler, storleksökade nukleoler och att atypin är påtagligt höggradig. Provet är vanligen tillblandat med blod och nekrosmaterial, vilket kan försvåra bedömningen.

I det vätskebaserade materialet har detta visat sig vara en svår diagnos.

3.1.6 Körtelecellsatypi

Körteleceller med endocervikal eller endometriell differentiering, som företer kärnatypi överstigande vad som kan förklaras som reaktiva förändringar men där man saknar otvetydigt underlag för malignitetsdiagnos. Atypiska celler kan förekomma i sjok, strängar eller rosetter. Kärnorna ligger tätt och kan överlappa. Kärn-cytoplasmaförhållandet är ökat och cytoplasman minskad i mängd. Cellgränserna är ofta indistinkta. Kärnor i palissad, som sticker ut från förband, s.k. "feathering", är ett karakteristiskt fenomen. Kärndiameterökning ses ofta liksom hyperkromasi och oregelbunden kärnform.

3.1.7 Adenocarcinoma in situ eller misstanke om adenocarcinom

Körteleceller som är starkt atypiska motsvarande adenocarcinoma in situ (AIS) eller invasiv cancer. Svaret kompletteras med uppgift om cellerna uppfattas komma från en in situ-förändring eller invasiv cancer.

3.1.8 Atypi i cell av oklar eller annan celltyp

Hit förs atypiska celler som är epiteliala men inte kan hänföras till skivepitel eller körtelepitel. Till gruppen hör okarakteristiska, hyperkromatiska, cytoplasmafattiga celler i cellrika förband. De kan ses vid höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL av småcellig, odifferentierad typ och vållar stora differentialdiagnostiska problem mot reservcellshyperplasi och atypiskt cervikalt körtelepitel.

3.1.9 Maligna celler av oklar celltyp eller annan celltyp

Hit förs atypiska celler som härrör från andra maligna tumörer, t.ex. sarkom, lymfom eller melanom.

4. BIOMARKÖRER

Det är fullt möjligt att på vätskebaserade cytologiska prover använda immunhistokemiska undersökningar i diagnostiken antingen på cytologisk preparation eller på cellblock. p16 ensamt (Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. *British Journal of Cancer*. 2014;110(6):1579-1586. doi:10.1038/bjc.2014.34. PMID: 245186019) eller i kombination med Ki67 (Shidham VB, Mehrotra R, Varsegi G, D'Amore KL, Hunt B, Narayan R. p16^{INK4a} immunocytochemistry on cell blocks as an adjunct to cervical cytology: Potential reflex testing on specially prepared cell blocks from residual liquid-based cytology specimens. *CytoJournal*. 2011;8:1. doi:10.4103/1742-6413.76379. PMID: 21369522) har visat sig vara av värde för att identifiera höggradiga intraepiteliala skivepitellesioner/HSIL. I nuläget rekommenderas att sådana undersökningar endast används i utvalda fall som tilläggsmetod för att lösa differentialdiagnostiska problem. Det rekommenderas inte att använda dem systematiskt som screeningmetod.

5. KVALITETSUPPFÖLJNING

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

5.1 Eftergranskning i samband med primärdiagnostik

a) Om ett cytologiskt prov från cervix avviker mer än ett steg (upp eller ner) inom skalan normalt – ASCUS/LSIL – ASC-H/HSIL/atypi i cell av oklar eller annan celltyp/körtelcellsatypi – adenocarcinoma in situ/misstanke om adenocarcinom/misstanke om skivepitelcancer/maligna celler av oklar eller annan celltyp, jämfört med det närmast föregående diagnostiserade provet inom en 3-årsperiod, ska det föregående provet eftergranskas av den primärgranskande cytodiagnostikern om patienten ej behandlats kirurgiskt i mellanperioden. Omgranskningen ska dokumenteras.

b) Om ett prov talar för invasiv cancer ska patientens tidigare cervixcytologi inom en 10-årsperiod granskas och överlämnas till ansvarig. Granskningen kan begränsas till prov med benigt cellfynd, ASCUS och LSIL. Omgranskningen ska dokumenteras.

5.2 Årligt/periodiskt återkommande kvalitetskontroll

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

5.2.1 Data som tillhandahålls av NKCx

- A. **Diagnostiken.** Årlig redovisning av utfallet av diagnostiken enligt den nationella nomenklaturen.
- B. **Endocervikala celler.** Årlig redovisning av andelen prov med endocervikala celler i procent.
- C. **Icke benign cervixcytologi.** Årlig uppföljning av icke benign cervixcytologi med efterföljande histopatologi. Denna punkt ska endast redovisas när den tillhandahålls som korstabell från NKCx och behöver inte tas fram ur laboratoriets eget laboratoriedatasystem.
- D. **Svarstider.** Sammanställning av svarstider.

5.2.2 Data som tas fram på respektive laboratorium

- A. **Svarsprofiler.** Individuella svarsprofiler skall sammanställas för alla som deltagar i diagnostiken. Profilerna anpassas efter diagnostiska befogenheter. För cytodiagnostiker utan särskilda befogenheter redovisas t.ex. andelen självständigt besvarade/normala prover, andel vidarelämnade prover, andel obedömbara prover och andel prover som saknar endocervikala celler. För läkare och cytodiagnostiker med särskilda diagnostiska befogenheter redovisas också diagnosfördelning enligt Nationella nomenklaturen. Att ta fram och följa diagnosprofiler över tiden är ett mycket viktigt och bra sätt att t.ex. identifiera enskilda diagnostikers systematiska avvikelser eller förbättringar.
- B. **Redovisning av frekvensen falskt negativa cytologprover.** Samtliga kvinnor med histopatologiskt påvisad höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL (CIN 2 och CIN 3), adenocarcinoma in situ, invasiv skivepitelcancer eller adenocarcinom identifieras. Om det finns ett cytologiskt prov besvarat som normalt/benigt cellprov eftergranskas detta. Granskningen omfattar alla prover tagna inom förslagsvis ett screeningintervall före det histologiska provet.

Från resultaten av dessa omgranskningar kan provfel (atypiska celler påvisas inte vid eftergranskning) och laboratoriefel (atypiska celler finns men har inte rapporterats tidigare) analyseras. Resultat ska sammanställas årligen och åtminstone innehålla uppgift om proportionen falskt negativa cytologprover (provfel respektive laboratoriefel).

- C. **Invasiv cancer.** Vid histopatologiskt påvisad invasiv cancer eftergranskas samtliga icke överensstämmande cytologprov tagna inom en tidsperiod av 4–10 år före den konstaterade canceren. Det längre intervallet gäller för de laboratorier som själva svarar för uppföljning av kvaliteten på cellprovskontrollen.

5.3 Kvalitetsindikatorer och nyckeltal

5.3.1 Rapportering

Det diagnostiska utfallet enligt den nationella nomenklaturen ska rapporteras till NKCx. NKCx ställer i sin tur data till förfogande för EQUALIS. Alla laboratorier rapporterar idag till Analysregistret (ett av två delregister i NKCx). Arbete pågår med att ansluta verksamheten till Processregistret, som samlar in och återrapporterar detaljerade data kontinuerligt. Utfallet finns tillgängligt på cancercentrum.se/nacx

5.3.2 Nyckeltal

Svarstiden för cervixcytologi bör följa rekommendationerna från Svensk förening för klinisk patologi och Svensk förening för klinisk cytologi. Rekommendationerna finns publicerade på Svensk förening för patologis webbplats <http://svfp.se/node/113>.

Inom ramen för den organiserade cellprovskontrollen bör andelen prover med atypiskt fynd ligga mellan 4 och 8 % vid svenska laboratorier.

Stringensen i diagnostiken av *atypiska skivepitelceller med osäker innebörd/ASCUS* och *låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL* bör vara sådan att reflexanalys av HPV-DNA bör visa högrisk-HPV i minst 50 % av fallen.

För att upprätthålla tillräcklig kompetens bör ett laboratorium hantera en viss minimivolym prover varje år. Hur stort antal prover detta motsvarar är i nuläget inte möjligt att precisera. Varje cytodiagnostiker bör för att bibehålla sin kompetens granska en provvolym motsvarande minst 1 000 årsprover cervixcytologi, när arbetet även innefattar annan cytologisk diagnostik. Om cervixcytologi utgör den enda arbetsuppgiften bör motsvarande volym vara minst 2 000 prover.

6. ÖVRIGT

6.1 KVAST-arbetsgrupp exfoliativ cytologi

Henrik Edvardsson, sammankallande
Klinisk patologi
Centralsjukhuset
651 85 Karlstad
Tel: 054 191192
E-mail: henrik.edvardsson@liv.se

Anders Hjerpe
Avd. för klinisk patologi och cytologi
Karolinska Universitetslaboratoriet
Tel: 08-5858 1093
E-mail: anders.hjerpe@sll.s

Bengt Wärlby
Klinisk patologi & Genetik
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg
031 342 60 34
E-mail: bengt.warleby@vgregion.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Klinisk patologi och genteknik
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg
Tel: 031 342 66 13
E-mail: christina.kabjorn@vgregion.se

Irene Silverlo
Division Diagnostik
Klinisk Patologi och Cytologi
Tel: +4626154862
E-mail: irene.silverlo@regiongavleborg.se

Keng-Ling Wallin
Equalis
Kungsgatan 113
751 09 Uppsala
Tel: +46 709 304699
E-mail: keng-ling.wallin@sec.se

Nooreldin Zendeirokh
Medicinsk service
Labmedicin
Klinisk patologi, Lund
Tel: 040 332787
E-mail: nooreldin.zendeirokh@skane.se

6.2 Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVAST- dokumentet är förankrat i den nationella vårdprogramgruppen för cervixcancer-prevention och ingår som bilaga till vårdprogrammet **Cervixcancerprevention – nationellt vårdprogram och införande av screeningrekommendationer** (antaget 2017-01-19). Delar av texten utgör också del av själva vårdprogrammet.

6.3 Länk till nationellt vårdprogram

<http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/gyn/nvp-cervixcancerprevention-170119.pdf>

7. Referenser

1. Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al., editors. European Commission. In. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. pp. 1–291.
[http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20\(2008\).pdf](http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf).
3. Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart D, Ridder R, Berkhof J, et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. *British journal of cancer*. 2014;110(6):1579-86.
4. Shidham VB, Mehrotra R, Varsegi G, D'Amore KL, Hunt B, Narayan R. p16 immunocytochemistry on cell blocks as an adjunct to cervical cytology: Potential reflex testing on specially prepared cell blocks from residual liquid-based cytology specimens. *Cytojournal*. 2011;8:1.