

## Vätskebaserad cytologi vid screening av förstadier till livmoderhalscancer

HTA-kvalitetssäkringsgruppens har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta en sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Denna HTA-rapport har genomförts på begäran av sektorsrådet för laboratoriemedicin samt Program och prioriteringsrådet, PPR. HTA-projektgruppen har letts av Björn Strander, med. dr., överläkare, verksamhetsansvarig cervixcancerprevention Onkologiskt Centrum Västra regionen. Övriga deltagare har varit Margareta Hellgren, docent, lektor, FoU-chef Primärvården Södra Bohuslän, överläkare, Obstetrikenheten Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU) Peter Horal, docent, verksamhetschef, överläkare, Klinisk virologi, SU/Sahlgrenska sjukhuset Cecilia Kärrberg, doktorand, specialistläkare Gynekologi och reproduktionsmedicin, SU/ Sahlgrenska sjukhuset och Östra sjukhuset, Walter Ryd, docent, enhetsöverläkare, Klinisk patologi och cytologi, SU/ Sahlgrenska sjukhuset.

Stödpersoner från HTA-centrum: Annika Strandell, projektledare, docent, Christina Bergh, professor, HTA-chef, Therese Svanberg, bibliotekarie, Ulla Wikberg-Adania, bibliotekarie, HTA-rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har sedan granskats av Karin Manhem, docent, lektor, överläkare, Medicinkliniken SU/ Mölndals sjukhus.

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2008-11-26

Frågeställning: Kan vätskebaserad cytologi förbättra känslighet och specificitet för att påvisa grava cellförändringar (CIN2 eller allvarligare = CIN2+) i vävnadsprov jämfört med konventionell cytologi (CC, Pap-smear) i samband med den gynekologiska cellprovskontrollen och medför vätskebaserad cytologi att andelen obedömbara prover minskar?

PICO:

P= Kvinnor 19-70 år

I= Vätskebaserad cytologi (LBC)

C= Konventionell cytologi (CC)

O= Sensitivitet/detektningsgrad för CIN2+ i histopatologi

Specificitet/positivt prediktivt värde (PPV) för CIN2+ i histopatologi

Andel obedömbara prov

## Sammanfattning av HTA-processen:

### Metod och målgrupp:

Screening av cellförändringar som kan utvecklas till livmoderhalscancer erbjuds alla kvinnor mellan 23 och 60 år i Västra Götalandsregionen. Kvinnor inbjuds till cellprovstagning vid mödravårdscentraler/barnmorskemottagningar vart 3:e till vart 5:e år beroende på ålder. Vid avvikande prov kallas kvinnan till utredning med kolposkopi (undersökning av livmodertappen och vagina med mikroskop), nytt cytologprov och ev. provexcision (vävnadsprov). Med nuvarande konventionella analysmetod bedöms ca 25 % av insjuknande i cervixcancer bero på låg sensitivitet i provtagningen. Den nya metoden, vätskebaserad cytologi, har värderats avseende patientnytta genom att värdera sensitivitet, dvs om metoden har en ökad detektionsgrad av höggradiga cellförändringar och därmed i förlängningen en förbättring av den cancerpreventiva effekten. Dessutom har specificitet (och därmed andelen falskt positiva prover som behöver utredas) och andel obedömbara prover (prover som därmed behöver tas om i en ny provtagning) värderats. Kopplingen till kompletterande virusdiagnostik har inte värderats i litteraturgranskning men kommenterats.

### Litteraturunderlag

Litteraturen är omfattande och baserar sig på två HTA-rapporter, en kanadensisk från februari-2008 och en dansk från 2005 samt en systematisk översikt och 18 originalartiklar, publicerade efter tidpunkten då HTA-rapporterna skrevs. Den kanadensiska HTA-rapporten bedöms ha en god intern och extern validitet, medan den danska bedöms ha en acceptabel intern och en god extern validitet.

### Evidensläge för studerad patientnytta

1. Sensitivitet och specificitet. I de två HTA-rapporterna och i den systematiska översikten fann man ingen signifikant skillnad mellan vätskebaserad cytologi och konventionell cytologi. Av sex kontrollerade studier med medelhögt bevisvärde visade fem en bättre sensitivitet för vätskebaserad cytologi medan en inte visade någon skillnad. Av sex kontrollerade studier med lågt bevisvärde visade tre en högre sensitivitet för vätskebaserad cytologi och tre ingen skillnad. Specificiteten varierade i studierna; i två av tre skandinaviska studier med medelhögt bevisvärde sjönk specificiteten.  
Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag (evidensgrad 3) för att vätskebaserad cytologi har en ökad sensitivitet jämfört med konventionell, samt att specificiteten är lägre. Det innebär att fler grava cellförändringar skulle kunna detekteras med vätskebaserad cytologi i screeningprogrammet till priset av en måttligt sänkt specificitet.
2. Bedömlighet: I den kanadensiska HTA-rapporten drar man slutsatsen att vätskebaserad cytologi har en lägre andel obedömbara prover. Den danska rapporten är svårvärderad i detta avseende men man finner inga vetenskapliga belägg för en ökad bedömlighet med vätskebaserad cytologi. Samtliga kontrollerade studier av högt (2 st) och medelhögt (5 st) bevisvärde visade att vätskebaserad cytologi var bättre, dvs. hade en lägre andel obedömbara prover. Av fyra kontrollerade studier med lågt bevisvärde visade tre ett bättre utfall och en ett sämre utfall för vätskebaserad cytologi.  
Det finns ett starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka 1) för att andelen obedömbara prover är lägre vid vätskebaserad cytologi än med konventionell.

### Risker

Den minskade specificiteten innebär att fler kvinnor med falskt positiva prover blir oroade i onödan, och får genomgå en utredning innan man kan bedöma att det första screeningprovet var falskt positivt.

### Etiska aspekter:

Priset för att hitta fler patienter med grava cellförändringar är en ökad andel falskt positiva prover vilket medför oro hos patienter. Samtidigt innebär minskad andel obedömbara prover att färre kvinnor oroas.

Ekonomiska aspekter

Investeringskostnad för instrument och bildanalyssystem i Västra Götalandsregionen skattas till en årlig kostnad av 400 tkr med avskrivningstid på 5 år. En årlig materialkostnad på 4 000 tkr tillkommer (ca 35 kr/provtagning). Däremot kommer kostnader att minska pga minskat personalbehov, färre omkallelser, sannolikt färre cancerfall men en ökad kostnad pga fler kolposkopiundersökningar.

Sammanfattning och bedömning av utredningen.

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att införandet av vätskebaserad cytologi minskar andelen obedömbara prover och därmed omkallelser till patienter. Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att vätskebaserad cytologi ökar sensitiviteten och minskar specificiteten, vilket skulle innebära att fler fall med grava cellförändringar upptäcks på bekostnad av att andelen falskt positiva prover ökar. Det skulle på sikt kunna innebära färre cancerfall men en viss ökad utredningsvolym.

Göteborg 2008-11-26

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen

Christina Bergh  
Ordförande

Litteraturlista: enligt redovisning i HTA-rapporten

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopaeus  
Åsa Axelsson  
Björn Fagerberg  
Hans Hedelin  
Lennart Jivegård  
Anders Larsson  
Peter Lingström

Ola Samuelsson  
Henrik Sjövall  
Annika Strandell  
Therese Svanberg  
Mikael Nilsson