

HTA-protokoll
Vätskebaserad cytologi

HTA-projekt Vätskebaserad cytologi.....	3
Aktuell sjukdom och vård	4
Aktuell teknologi.....	5
Evidens	7
Gradering av evidensstyrka enligt SBU mall	9
Etiska aspekter – dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning	11
Organisation.....	12
Ekonomi - dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning.....	13
Obesvarade frågeställningar.....	14
Sammanfattning	15
Övrigt	16
Bilagor	
Förkortningar.....	17
Kvalitetssäkringsgruppens yttrande.....	18
Inkluderade artiklar Sensitivitet/Specificitet.....	21
Inkluderade artiklar Andel obedömbara prover	26
Sammanfattning och värdering Kanadensiska HTA-rapporten (2008)	30
Sammanfattning och värdering Danska HTA-rapporten (2005)	31
Exkluderade artiklar	32
Litteratursökningsprocessen.....	33
Referenslista	36

HTA

1 Vem skall leda projektet? Namn, verksamhet, sjukhus?

Björn Strander, med. dr., överläkare, verksamhetsansvarig cervixcancerprevention
Onkologiskt Centrum Västra regionen

Övriga deltagare i HTA-gruppen:

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

1a. Vem har ställt frågan?

Sektorsrådet för laboratoriemedicin

1b. Ytterligare frågeställare?

Program och prioriteringsrådet, PPR

1c. Övriga medverkande

Stödpersoner från HTA-centrum, SU/ Sahlgrenska sjukhuset

Annika Strandell, projektledare från HTA-centrum, docent

Christina Bergh, professor, HTA-chef

Therese Svanberg, bibliotekarie, Kliniska centralbiblioteket, SU/ Sahlgrenska sjukhuset

Ulla Wikberg-Adania, bibliotekarie, Medicinska biblioteket SU/ Mölndals sjukhus

Micael Nilsson, ekonom, SU/Sahlgrenska sjukhuset

Externa granskare:

Karin Manhem, docent, lektor, överläkare, Medicinkliniken SU/ Mölndals sjukhus

1e. Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Björn Strander och Walter Ryd är medförfattare till en av de artiklar som har granskats. De har inte deltagit i granskning av denna artikel.

Aktuell sjukdom och vård

2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad.

a) Risk för förtida död.

a) Utan skydd av screening med cytologprov har cervixcancer en markerad incidenstopp i åldrarna 40 – 50 år och upptäcks då på grundval av kliniska symtom ofta i stadium 2 eller högre med en dödlighet som vanligen överträffar 40%.

b) Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.

b – c) Avancerad cervixcancer behandlas med strålning och/eller operation, i viss utsträckning kompletterat med cytostatika. Resttillstånd är vanliga med sexuell dysfunktion, inkontinens, urinrängningar, tarmbesvär – främst diarré - och lymfödem. Skelettsmärter från höft/bäcken som biverkan till strålbehandling kan också nedsätta livskvaliteten. Strålbehandling och sannolikt cytostatika ger en ökad risk för tumörer i andra organ.

c) Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.
Se ovan

3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens i regionen.

90 kvinnor i Västra Götalandregionen drabbades av cervixcancer år 2006 (Regionala tumörregistret, Onkologiskt centrum). C:a 25% av dessa kan tillskrivas dålig sensitivitet i den nuvarande screeningmetoden – konventionell cytologi.

4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom slutenvård/primärvård/tandvård i regionen?

Den förebyggande vården baseras på screening av alla kvinnor mellan 23 och 60 år. Kvinnor inbjuds till cellprovtagning vid mödravårdscentraler/barnmorskemottagningar var tredje till vart femte år beroende på ålder.

4a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år.

I Västra Götalandregionen tas c:a 110 000 cellprover, huvudsakligen som screening och c:a 1500 behandlingar görs för dysplasi, 1100 av dessa kvinnor har höggradig dysplasi (CIN2+) i preparatet.

4b. Patientens normala väg genom vården.

Inbjudan skickas ut av cytologlaboratoriet i området till kvinnornas folkbokföringsadress. Provet tas av barnmorska vid MVC. Deltagandet varierar mellan 35 och 75 %. Är provet normalt skickas svar direkt hem till kvinnan. Hittills har praxis varierat men enligt nytt vårdprogram (2008) gäller följande: Är provet avvikande går svaret till en förutbestämd gynekologmottagning eller kvinnoklinik. Kvinnan kallas då för utredning med kolposkopi och nytt cytologprov. Om utredningen visar medelsvår eller svår dysplasi (cellförändringar påvisade i vävnadsprov) utförs en kirurgisk behandling, i stort sett alltid som en konisering. Vissa fall av lätt dysplasi behandlas också. Dessa kvinnor har trots behandlingen en viss riskökning för cancer i framtiden och följs genom ett särskilt program. Utredning och behandling görs utifrån ett regionalt vårdprogram och olika kvalitetsparametrar mäts och redovisas av Onkologisk centrum.

4c. Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.

Kvinnosjukvården kan idag utreda och behandla cellförändringar inom rimlig tid.

Aktuell teknologi

5a. Namn, beteckning för teknologi som detta HTA-projekt avser.

Användning av vätskebaserad cytologi inom gynekologisk cellprovskontroll.

5b. Verksamhetens/HTA-projektgruppens uppfattning av teknologins potentiella värde. Max 1 A4.

Konventionellt cellprov, som används idag, utvecklades på 1940-talet. Med en spatel, sedemera kompletterad med en smal borste tas ett prov från kvinnans livmodertapp vid en gynekologisk undersökning. Provtagningen är inte smärtsam. Provtagningsmaterialet stryks mot en glasskiva varvid cellmaterial överförs. Glasskivan fixeras därefter i alkohol och skickas till ett laboratorium för färgning och analys i mikroskop. Vid vätskebaserad cytologi tas provet på samma sätt, och kvinnan upplever ingen skillnad. Spatel och bortse vispas ur i en burk fylld med vätska som skickas till laboratoriet. Där matas burken in i en maskin som efter filtrering av en del ovidkommande material framställer en glasskiva med relativt sett färre och mer överskådliga celler.

Vätskebaserad cytologi erbjuder flera fördelar och kan ha en positiv effekt i screeningprogrammet.

- 1) Laboratoriearbetet förefaller underlättas. Cytodiagnostikernas arbete är manuell utvärdering av diagnostiska prover, baserat på igenkänning av mönster ("patterns of recognition") i morfologiska prover. Under senaste decenniet har det varit svårigheter att rekrytera unga människor till yrket, och de få utbildningsplatser som finns är inte helt belagda. Övergång till vätskebaserad cytologi har ökat produktiviteten och förefaller också ha ökat tillfredsställelsen i arbetet. Inget laboratorium som har gjort övergången har såvitt känt bytt tillbaka till konventionell cytologi. Att ha en mindre yta att gå igenom med mikroskopet med tydligare bild är i viss utsträckning en arbetsmiljöfråga för en krympande men ytterst viktig nyckelgrupp i svensk cancerprevention.
- 2) Cellprover ska kompletteras med virusdiagnostik vid vissa vanliga förändringar enligt aktuella riktlinjer och vårdprogram. Detta underlättas betydligt av vätskebaserad cytologi - högst troligt är metoden t.o.m. en förutsättning för denna del av vårdprogrammet. HPV-testning för de aktuella grupperna kan utföras från den sparade vätskan i cellprovet utan att kvinnorna behöver kallas in för ny provtagning.
- 3) Flera studier, inklusive en stor studie i Göteborgsområdet, har påvisat en ökad detektion av höggradiga cellförändringar, funna i histopatologisk diagnostik – det som är själva kärnan i screeningverksamheten. Detta borde kunna förbättra den cancerpreventiva effekten.

Det finns också potentiella problem

- 1) Kostnaderna kan öka. Provtagningsmaterialet är dyrare. Det behöver utredas om denna merkostnad kompenseras av snabbare analystid vid laboratorierna.
- 2) Specificiteten kan minska. Detta innebär att fler kvinnor får besked om cellförändringar där resursåtgång för utredning kan öka och fler kvinnor blir oroade. Göteborgsstudien visade en lägre specificitet men väsentligen oförändrad positivt prediktivt värde. (D.v.s. fler falskt positiva prover återfanns men detta kompenseras av att man också fann fler "riktiga cellförändringar".)
- 3) Lagringsvolymerna ökar för vätskebaserad cytologi. Burkarna tar större plats på laboratoriet än glasskivorna med den konventionella tekniken.

5c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i löpande text.

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?

5d. Ange PICO

P (Patients)

I (Intervention)

C (Comparison)

O (Outcome)

P= Kvinnor 19-70 år

I= Vätskebaserad cytologi (LBC)

C= Konventionell cytologi (CC)

O= Sensitivitet/detektionsgrad av CIN2+ (verifierat i histopatologi)

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

Andel obedömbara prov

5e. Ämnesord. Ange 3 ämnesord på svenska och engelska.

Liquid based cytology, pap-smear, mass screening

vätskebaserad cytologi, cellprov, screening

Evidens

6. Systematisk litteratursökning av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum.

Biblioteket utförde under april och maj år 2008 sökningar i PubMed, Cochrane och ett antal HTA-databaser. Sammanlagt hittades 280 artiklar, varav 245 kunde bortsorteras på abstractnivå. 19 artiklar har granskats enligt mall och utgör tillsammans med 2 HTA-rapporter underlag för denna rapport. De 19 artiklarna inkluderades antingen för värdering av sensitivitet/specificitet för CIN2+ eller bedömlarhet - eller båda. (Se tabell 7b). Sökstrategier, databaser, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 1. I bilagan ingår även referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstracts och en första omgång artiklar genomfördes, i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum, av två bibliotekarier vid medicinska biblioteken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

6a-e Redovisas i bilaga 3

6a. Sökstrategi

6b. Inklusions- och exklusionskriterier för artiklar (exvis engelska språket, tidsperiod etc)

6c. Limitering

6d. Urvalsprocessen, här redovisas urvalet av artiklar i en grafisk modell.

6e. Referenslista

7a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin

Litteraturgenomgången innefattar två HTA-rapporter, en kanadensisk (februari 2008) och en dansk (2005) samt 18 originalartiklar och en systematisk översikt, som inte var publicerade då HTA-rapporterna skrevs.

Den *kanadensiska* HTA-rapporten inkluderar sju systematiska översiktsartiklar, sju HTA-rapporter publicerade 2000-2006 samt 108 originalartiklar publicerade mellan november 2002 och juni 2006, vilka uppdaterade en tidigare kanadensisk rapport. Denna HTA-rapport bedöms ha en god extern och intern validitet.

Den *danska* HTA-rapporten innefattar fem HTA-rapporter och sex översiktsartiklar. 41 originalartiklar granskades där sex uppfyllde delvis uppställda kriterier och endast en uppfyllde de flesta av de uppställda designkriterierna. Gruppen bedömer att HTA-rapporten har en god extern och en acceptabel intern validitet.

I den systematiska översikten och meta-analysen (Arbyn et al, januari 2008) ingår nio studier, en randomiserad studie, en kohortstudie, 4 "split sample" samt tre med samtidig testning - "direct -to-vail". De inkluderade studierna ingår också som separata studier i underlaget för vår rapport eller i den danska och/eller kanadensiska HTA rapporterna.

Sensitivitet och specificitet för CIN2+ i histopatologi:

Konklusionen vid denna litteraturgenomgång baseras på de två HTA-rapporterna samt tolv originalartiklar varav en utgörs av en systematisk översikt och meta-analys.

I den kanadensiska HTA-rapporten fann man ingen skillnad i sensitivitet och specificitet i de 13 studier som hade histopatologisk uppföljning. I den danska HTA-rapporten fann man ingen skillnad i sensitivitet och specificitet vad gäller CIN2+. Konklusionen var att det ej fanns några kliniska belegg för ökad klinisk effektivitet med LBC. I den systematiska översikten och meta-analysen fann man inte heller någon signifikant skillnad mellan LBC och konventionell cytologi (Cc) avseende sensitivitet och specificitet för CIN2+. Denna artikel har bedömts som en studie med medelhögt bevisvärde. Tre originalartiklar inkluderade i vår analys utgörs av kohortstudier på skandinavisk screeningpopulation. Dessa tre studier visar en signifikant ökad sensitivitet för

CIN2+ i histopatologi i cellprov tagna med LBC-metod. Specificiteten sjönk i två av de tre studierna. Dessa artiklar bedömdes ha medelhöga bevisvärden. Bland de övriga nio artiklarna fann vi sex studier som visar en signifikant högre sensitivitet för LBC. Fem av dessa nio studier har lågt bevisvärde och fyra medelhögt bevisvärde. I fyra av dessa nio artiklar finns redogörelse för specificiteten. I en av dessa är specificiteten för LBC jämfört med Cc signifikant sämre, i en av dem är specificiteten för LBC bättre och i två av dessa ses ingen skillnad i specificiteten mellan de två metoderna. Bevisvärdet för tre av dessa fyra originalartiklar är lågt. En originalartikel har medelhögt bevisvärde.

Konklusion:

Litteraturunderlaget är omfattande. Resultaten varierar mellan att LBC har högre sensitivitet till att ingen skillnad påvisas. Ingen studie i underlaget visar sämre sensitivitet för LBC. Beträffande specificiteten visar flera studier att denna är sämre för LBC, några att det inte finns skillnad. Bland de granskade artiklarna finns tre studier med skandinavisk screeningpopulation. Alla dessa visar en signifikant ökad sensitivitet om minst 35% för CIN2+ i histopatologi i cellprov tagna med LBC. I samma riktning pekar resultatet av en opublicerad studie från Huddinge som inte ingår i det egentliga underlaget för vår genomgång men är av intresse eftersom den har hög extern validitet. Det saknas dock studier av entydigt högt vetenskapligt bevisvärde och det samlade vetenskapliga underlaget bedöms vara begränsat (evidensstyrka 3).

Gruppens slutsats är att fler precancerösa höggradiga dysplasier sannolikt skulle detekteras med vätskebaserad cytologi i screeningprogrammet i västra Sverige till priset av en måttligt sänkt specificitet.

Bedömlbarhet:

Det framkomna resultatet baseras på genomgång av de två HTA-rapporterna samt tolv originalartiklar varav två är randomiserade studier. I den kanadensiska HTA-rapporten har resultaten i sin helhet ej poolats p.g.a. heterogeniteten i studierna. Respektive LBC-metod har dock redovisats var för sig. I jämförelse mellan ThinPrep och Cc noterades 2,2% respektive 3,0% obedömlbara prov. Denna skillnad var ej statistiskt signifikant. I jämförelse mellan SurePath och Cc noterades 0,8% respektive 3,3% obedömlbara prover. Denna skillnad var statistiskt signifikant. Slutsatsen i denna HTA-rapport är att LBC har lägre andel obedömlbara prover. De skattade skillnaderna från olika studier varierade dock. I den danska HTA-rapporten drar man slutsatsen att det inte finns några vetenskapliga belägg för en ökad bedömlbarhet med LBC. Slutsatsen är dock svårvärderad då man finner en halvering av antalet obedömlbara prov vid användning av LBC och då tydliga kriterier vad som avses med nedsatt bedömlbarhet ofta saknas i den genomgångna litteraturen. Den konklusion, som kan göras efter genomgång av de tolv originalartiklarna, är att man i samtliga artiklar utom en, drar slutsatsen att cellprov tagna med LBC-metod ger en högre andel bedömlbara prover i jämförelse med Cc. Den artikel där man hävdar motsatsen är en liten studie med lågt bevisvärde. Bland de övriga har två randomiserade studier högt bevisvärde, fem medelhögt bevisvärde samt fem lågt bevisvärde.

Konklusion:

Denna litteraturgenomgång visar att det finns ett starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka 1) för att andelen bedömlbara cellprov där LBC-metod använts är högre jämfört med konventionell cytologi.

7b. Redovisa inkluderade artiklar i tabell enligt principerna i Vägledning.

Se bilaga 1

7c. Redovisa exkluderade artiklar i tabell enligt principerna i Vägledning.

Se bilaga 2

Gradering av evidensstyrka enligt SBU mall

1 Starkt vetenskapligt underlag	2 Måttligt starkt vetenskapligt underlag	3. Begränsat vetenskapligt underlag	4. Otilräckligt vetenskapligt underlag
Minst 2 studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.	1 studie med högt bevisvärde + minst 2 studier med medelhögt bevisvärde.	Minst 2 studier med medelhögt bevisvärde.	Annat underlag: Vad?

Bevisvärde

Högt bevisvärde

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad.

Kan vara en stor, randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av behandlingsform.

För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier.

Medelhögt bevisvärde

Behandlingseffekter:

Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande.

För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.

Lågt bevisvärde

Skall ej ligga som en enda grund för slutsatser, t.ex. studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått - respektive inte fått behandling), stora bortfall eller andra osäkerheter.

För övriga områden; Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier

Evidens, forts

8a. Pågående vetenskapliga studier?

Ikenberg, H. Frankfurt, Tyskland Studie med 10 000 kvinnor.
Maccallini, V. Sulmona, Italien, Studie med 90 000 kvinnor
Bulten, J., Nijmegen, Holland, Studie med närmare 90 000 kvinnor

8b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?

Vätskebaserad cytologi (LBC) har successivt införts i Malmö (UMAS). Från och med 1 november 2008 kommer all vaginalcytologi att vara vätskebaserad där, inklusive organiserad cellprovskontroll. I Halland görs indicerad vaginalcytologi från sjukhusen i Halmstad och Varberg och Kungsbacka i form av LBC.

I Örebro län görs indicerad vaginalcytologi i form av LBC.

På Karolinska sjukhuset i Huddinge görs ca 5000 vaginalcytologiska prover som vätskebaserad inkluderande prover från organiserad cellprovskontroll. Intentionen är att konvertera all vaginalcytologi till vätskebaserad under 2009

I Lund, Kristianstad och Helsingborg görs delar av vaginalcytologin som vätskebaserad.

8c. När kan den nya teknologin börja användas?

Tekniken kan börja användas i full skala inom någon månad på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och inom 6-12 månader på övriga patologi laboratorier i regionen.

9. Vilken specialistförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?

- Socialstyrelsen
- Specialistförening
- Sektorsråd
- Annat

Vilken speciallistförening eller sektorsråd?

Teknologin förordas av arbets- och referensgruppen för cervixcancerprevention (C-ARG) inom SFOG (Svensk förening för obstetrik och gynekologi) i den ARG-rapport som är under färdigställande.

Den rekommenderas också av Styrgruppen för cervixcancerprevention i Västra Sverige liksom i det vårdprogram för livmoderhalscancer och dess förstadiet, som just färdigställts i Västra Sjukvårdsregionen.

Etiska aspekter – dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning

10a. Etiska konsekvenser?

Vid all screening verksamhet oroas många människor av besked om avvikande prover, och detta har påvisats i många studier beträffande gynekologisk cellprovskontroll. Det är därför viktigt att falska positiva prover minimeras samtidigt som en hög sensitivitet bibehålls. Med den vätskebaserade cytologscreeningen blir risken för obedömbara prover mindre. Vätskebaserad cytologi kommer sannolikt att minska insjuknandet i cervixcancer men risken för ökning av falskt positiva screeningprover måste uppmärksammas och konsekvenser i form av oro motverkas.

10.b Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?

Det ökade antalet kolposkopier som kan bli följden av ett införande av vätskebaserad cytologi bedöms bara få mindre effekter på kvinnosjukvårdens kapacitet. På laboratorierna kommer man att göra effektivitetsvinster och spara personalresurser.

Organisation

11. Medför den nya teknologin konsekvenser för personalen?

Alla vaginalcytologiska prover granskas av cytodiagnostiker, som självständigt besvarar >97 % av alla prover. Cytodiagnostiker är en liten specialiserad yrkeskår med hög medelålder, där man inom de närmaste åren kommer att få stora pensionsavgångar. Det har hittills varit svårt att rekrytera yngre individer till yrket och de kurser som annonserats har haft ett mycket lågt antal sökande. Utbildningen i Malmö lades ned för några år sedan och i Göteborg lades den ned på -90-talet. Idag finns utbildning enbart på Huddinge sjukhus och kurserna där har inte varit fulltecknade. Det är stor risk att det relativt snart kommer att råda stor brist på cytodiagnostiker, speciellt sådana med lång erfarenhet. Prover preparerade för LBC ligger samlade inom en betydligt mindre yta och är lättare att granska än konventionell cytologi. Detta gör att tidsåtgången för granskning av ett prov i genomsnitt blir 10-15 % kortare.

Vätskebaserad cytologi lämpar sig vidare för maskinellt stödd granskning, vilket gör att granskningstiden per prov kan reduceras till 50-60 % av tidsåtgången för granskning av konventionellt cytologprov. Med LBC minskar sålunda behovet av cytodiagnostiker, vilket gör att risken för allvarlig personalbrist också minskar. Regionens kostnader för utbildning av cytodiagnostiker kommer också att minska, eftersom regionen idag tvingas betala utbildning för de som kan tänka sig genomgå denna.

12. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?

Som tidigare nämnts medger den vätskebaserade cytologin kompletterande (reflex-) testning avseende andra markörer på provmaterial primärt insamlat för cytologisk bedömning. Cervixcancer är unik såtillvida att vi idag vet att kvardröjande infektion med ett eller flera högrisk-papillomvirus (HR-HPV) är ett nödvändigt villkor för att livmoderhalscancer skall kunna utvecklas. Denna upptäckt har belönats (Harald zur Hausen) med årets Nobelpris i fysiologi/medicin.

Kunskapsmassan kring cervixcancers patogenes ökar nu snabbt och man kan förvänta sig introduktion av kompletterande diagnostik som bättre förutsäger vilka patienter som riskerar att utveckla grava cellförändringar och cancer.

Närmast i tiden ligger kompletterande mikrobiologisk diagnostik (virologi) för att påvisa HR-HPV och/eller uttryck av virala "onkgener" såsom E6/E7. På längre sikt kan även påvisande av cellulära markörer via immunhistopatologi bli aktuell.

Ett nytt vårdprogram för Västra sjukvårdsregionen avseende cervixcancer och cervixdysplasi har i dagarna färdigställts. Man rekommenderar kompletterande HPV-diagnostik för de lätta cellförändringarna, vilka volymmässigt är de vanligaste förändringarna, hos kvinnor över en viss ålder, vilket i princip förutsätter vätskebaserad cytologi.

Ett eller flera mikrobiologiska laboratorier med virologisk kompetens måste med relativt kort framförhållning kunna processa ett relativt stort antal prov från den gynekologiska cellprovskontrollen med frågeställning högrisk-HPV infektion.

Ekonomi - dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning

13. Nuvarande kostnader?

Kostnadsberäkningen baseras på nettoberäkning över de två metoderna. Nuvarande totalkostnad är inte beräknad.

14. Förväntade kostnader med nya teknologin?

Kostnadsberäkningarna är baserade på bedömningar gjorda av vårdprogramgruppen för cervixcancer och cervixdysplasi samt resultatet av den västsvenska studien (Strander et al 2007).

Vätskebaserad cytologi kräver nya instrument och bildanalyssystem. Leasingkostnaden för denna apparatur har beräknats till 1160 tkr för VGR. Detta är en bedömd kostnad som eventuellt kan reduceras om man investerar i egen utrustning istället för leasar. Modernare prepareringsmaskiner har lanserats sedan beräkningarna gjordes och dessa kan inköpas. Inköpskostnad av aktuella prepareringsmaskiner kan beräknas till c:a 500 tkr per maskin. Med en avskrivningstid på 5 år blir den årliga kostnaden för fyra maskiner i regionen 400 tkr.

Material som krävs för befintlig volym om 113 000 prover är 4000 tkr.

Den fortsatta handläggningen av avvikande prover kan kräva en ökning av antalet kolposkopier med ca 1000 undersökningar. Totalkostnad ca 1500 tkr.

Besparing i personal är 2000 tkr.

15. Totala kostnadsförändringar.

En beräkning av totala kostnadsförändringar kräver en matematisk modellering med flera antaganden avseende minskat personalbehov, färre omkallelser pga färre obedömbara prover, fler kolposkopiutredningar pga högre sensitivitet, färre cancerfall mm. Någon sådan beräkning har inte varit möjlig att utföra inom ramen för denna HTA-rapport.

Den totala kostnadsökningen på 4000 tkr – 4500 tkr enligt ovanstående, bör ställas i relation till kostnadsberäkningarna i den danska HTA-rapporten. I den noteras att den faktiska produktivetsökningen inneburit att den nya metoden med vätskebaserad cytologi inte medfört någon kostnadsökning.

För regionens del skulle en koncentration av antalet laboratorier kunna innebära en högre produktivetsutveckling än med dagens fyra cytologiska laboratorier. Även en ökad samordning kan ge besparingar.

16. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget?(verksamhets/område/sjukhus)

Nej.

17. Finns hälsoekonomiska analyser?

Det finns två HTA-rapporter, från Danmark och från Kanada, där man gör hälsoekonomiska bedömningar. Det finns inga svenska rapporter.

Obesvarade frågeställningar.

18. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Området är mycket välstuderat och varit föremål för ett osedvanligt stort antal HTA-rapporter, systematiska reviews och även flera metaanalyser, men det finns en brist på högkvalitativa studier. Detta har att göra med inneboende svårighet med design. I populationsbaserad screening finns inte möjlighet att kunna verifiera alla testnegativa med referensmetoden (histopatologi) vilket kan leda till osäkerhet i skattningar av sensitivitet. Dessutom är referensmetoden beroende av två led av subjektiva bedömningar, histopatologi samt kolposkopi, där båda behäftats med påtaglig intra- och interobservationell variabilitet och den senare med begränsad sensitivitet. Samtidigt blir den externa validiteten begränsad om studierna inte baserar sig på populationsbaserad screening. Sådana program är begränsade till Nya Zeeland, Australien, Storbritannien och de nordiska länderna samt vissa regioner i Kanada och Europa. De bästa studierna har inte entydiga resultat vilket kan bero på att det även mellan sådana screeningpopulationer finns skillnader i både populationer (prevalens och incidens av HPV och d:o av dysplasier), laboratoriekultur (var ska "ribban" för avvikande prov och olika diagnoser sättas?), kolposkopiutredningar mm. Det leder till svårigheter och begränsningar i detta och andra försök till systematiska utvärderingar vilket har framhållits i olika sammanhang. (Denton, 2007)
HPV-testningens plats i screeningprogrammet är ännu inte fullständigt utredd och här finns ett påtagligt behov av att öka kunskapen.

19. Finns inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Resultatet av en stor randomiserad studie gjord på den aktuella screeningpopulationen i Göteborgsområdet publicerades för ett år sedan. Resultatet var entydigt till förmån för vätskebaserad cytologi. Att lägga ner tid och resurser på fler studier med frågeställning om jämförelse i prestanda mellan vätskebaserad och konventionell cytologi är inte rimligt och vore närmast oetiskt. Däremot finns intresse och behov av studier kring att öka deltagande till screening, effekter av bildanalys i laboratoriearbetet och införande av HPV-testning av cellprovsvavikelser funna med vätskebaserad cytologi.

Sammanfattning

20. Sammanfattning av HTA.

Metod och målgrupp

Användning av vätskebaserad cytologi inom gynekologisk cellprovskontroll
Alla kvinnor mellan 23 och 60 år

P I C O

P (Patients)

I (Intervention)

C (Comparison)

O (Outcome)

P= Kvinnor 19-70 år

I= Vätskebaserad cytologi (LBC)

C= Konventionell cytologi (CC)

O= Sensitivitet/detekteringsgrad av CIN2+ (verifierat i histopatologi)

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

Andel obedömbara prov

Frågeställning: Kan vätskebaserad cytologi förbättra känslighet och specificitet för att påvisa grava cellförändringar (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?

Studerad patientnytta och risker: Litteraturunderlaget är omfattande. Resultaten varierar mellan att LBC har högre sensitivitet till att ingen skillnad påvisas. Ingen studie i underlaget visar sämre sensitivitet för LBC. Beträffande specificiteten visar flera studier att denna är sämre för LBC, några att det inte finns skillnad. Bland de granskade artiklarna finns tre studier med skandinavisk screeningpopulation. Alla dessa visar en signifikant ökad sensitivitet om minst 35% för CIN2+ i histopatologi i cellprov tagna med LBC-metod. Det saknas dock studier av entydigt högt vetenskapligt bevisvärde och det samlade vetenskapliga underlaget bedöms vara begränsat (evidensstyrka 3).

Gruppens slutsats är att fler precancerösa höggradiga dysplasier sannolikt skulle detekteras med vätskebaserad cytologi i screeningprogrammet i västra Sverige till priset av en måttligt sänkt specificitet.

Denna litteraturgenomgång visar att det finns ett starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka 1) för att andelen bedömbara cellprov där LBC-metod använts är högre jämfört med konventionell cytologi.

Etiska frågeställningar: Vid all screeningverksamhet oroas många människor av besked om avvikande prover, och detta har påvisats i många studier beträffande gynekologisk cellprovskontroll. Det är därför viktigt att falska positiva prover minimeras samtidigt som en hög sensitivitet bibehålls. Med den vätskebaserade cytologyscreeningen blir risken för obedömbara prover mindre. Vätskebaserad cytologi kommer sannolikt att minska insjuknandet i cervixcancer men risken för ökning av falskt positiva screeningprover måste uppmärksammas och konsekvenser i form av oro motverkas.

Ekonomiska aspekter: En noggrann beräkning av totala kostnadsförändringen kräver en matematisk modellering med flera antaganden avseende minskat personalbehov, färre omkallelser pga färre obedömbara prover, fler kolposkopiutredningar pga högre sensitivitet, färre cancerfall mm. Någon sådan beräkning har inte varit möjlig att utföra inom ramen för denna HTA-rapport. Den totala kostnadsökningen på 4000 - 4500 tkr enligt ovanstående, bör ställas i relation till kostnadsberäkningarna i den danska HTA-rapporten. I den noteras att den faktiska produktivetsökningen inneburit att den nya metoden med vätskebaserad cytologi inte medfört någon kostnadsökning. För regionens del skulle en koncentration av antalet laboratorier kunna innebära en högre produktivetsutveckling än med dagens fyra cytologiska laboratorier. Även en ökad samordning kan innebära vinster.

Övrigt

Övriga kommentarer.

Förkortningar som använts i denna rapport

AIS	Adenocarcinoma in situ = allvarliga körtelcellsförändringar i cellprov eller vävnadsprov.
ASCUS	Atypical squamous cells of uncertain significans = svårvärderad skivepitelatypti/lätt atypi. Lätta eller svårvärderade förändringar i cellprov som inte kvalificerar för CIN-diagnos.
Cc	Conventional cytology = traditionella cytologprov med direktutstryk på glasskiva. PAP-test.
CI	Konfidensintervall.
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia = Cellförändringar. Indelas i CIN1, 2 och 3 motsvarande lätt, medelsvår och svår dysplasi
CIN2+	Förändringar motsvarande CIN2 eller mer allvarliga. Termen reserveras vanligen för förändringar i histopatologi (vävnadsprov).
E6/E7	Early reading frames – delar av HPV:s DNA-struktur.
HPV	Humant papillomvirus.
hrHPV	Human papillomvirustyp klassad som medförande förhållandevis hög risk för att utveckla livmoderhalscancer.
HSIL	High grade epithelial lesion = höggradiga cellförändringar. Termen avsedd för att klassificera cellprover men används också för vävnadsprover. CIN 2 – 3.
HTA	Health Technology Assessment. Systematisk evidensbaserad utvärdering av metoder inom hälso och sjukvården.
LBC	Liquid based cytology = vätskebaserad cytologi.
LSIL	Low grade squamous epithelial lesion = låggradiga cellförändringar. Termen avsedd för att klassificera cellprover men används också för vävnadsprover. CIN1 eller "lägre" men inkluderar inte ASCUS.
N.S.	Not significant = statistiskt icke-signifikant.
NPV	Negativt prediktivt värde = andel av testnegativa som inte har tillståndet/sjukdomen.
OR	Odds ratio = oddskvot.
PPR	Program och prioriteringsrådet i Västra Götaland.
PPV	Positivt prediktivt värde = andel av testpositiva som har tillståndet/sjukdomen.
Sens	Sensitivitet = andelen av sant sjuka som har positivt testresultat.
Spec	Specificitet = andelen av sant friska som har negativt testresultat.
SU	Sahlgrenska Universitetssjukhuset.
tkr	Tusen kronor.
TPI	ThinPrepImager. Bildläsningstillsats till ett av de vätskebaserade systemen.

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 obediömbara 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 obediömbara 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. Bedömlarhet: 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 bedömlarhet 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

Statement from the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden

Liquid-based cytology for screening of precursors of cervical cancer

Question at issue:

Can liquid-based cytology improve the sensitivity and specificity for detecting severe cytological changes (CIN2 or more severe = CIN2+) in tissue samples, compared to conventional cytology (CC, Pap-smear) in connection with gynecological cytology control, and does liquid-based cytology lead to a decreased proportion of not assessable samples?

PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P= Women 19-70 years.
 I= Liquid-based cytology (LBC).
 C= Conventional cytology (CC).
 O= Sensitivity/detection level for CIN2+ in histopathology.
 Specificity/positive predictive value (PPV) for CIN2+ in histopathology.
 Proportion not assessable samples.

Summary of the health technology assessment:

Method and target group:

Screening for cellular changes that may progress to cervical cancer is offered to all women between 23 and 60 years in Region Västra Götaland. Women are invited to cellprovstagning at antenatal clinics / midwifery clinics every 3 to 5 years depending on age. At abnormal test result the woman is called to the examination with colposcopy (microscopy examination of the cervix and vagina), new cytology and possibly a sample excision (tissue sample). With the current conventional method of analysis, about 25% of the incidence of cervical cancer is considered to be due to low sensitivity of the test method. The new method, liquid-based cytology, has been evaluated for patient benefit by estimating its sensitivity, ie, if the method has a higher detection rate of high grade cellular changes, and consequently improves the cancer preventive effect. In addition, the specificity (and hence the proportion of false positive samples that need to further examined) and the proportion of not assessable samples (new samples thus need to be taken on a second occasion) have been evaluated. The connection to supplementary viral diagnostics has not been evaluated in the literature review, but was commented upon.

The literature:

The literature is extensive and is based on two HTA reports, a Canadian from February 2008 and a Danish from 2005, as well as a systematic review, and 18 original articles, published after the HTA reports were written. The Canadian HTA report is considered to have good internal and external validity, while the Danish is considered to have an acceptable internal and a good external validity.

Level of evidence for studied patient benefit:

1. Sensitivity and specificity. In the two HTA reports and in the systematic review no significant differences between the liquid-based cytology and conventional cytology were found. Of the six controlled studies of moderate quality, five showed better sensitivity for liquid-based cytology, while one showed no difference. Of the six controlled studies of low quality, three showed higher sensitivity for liquid-based cytology, and three did not show any difference. The specificity varied across the studies: in two out of three Scandinavian studies, of moderate quality, the specificity was found to be decreased.
 There is limited evidence (evidence level 3) for liquid-based cytology having a higher sensitivity than conventional cytology, and that the specificity is lower. This means that more

severe cytological abnormalities could be detected with liquid-based cytology in the screening program at the expense of a moderate reduction in specificity.

2. Assessability: The Canadian HTA report concludes that liquid-based cytology, has a lower proportion not assessible samples. The Danish report is difficult to evaluate in this respect, but found no scientific evidence for an increased assessability with liquid-based cytology. All controlled trials of high (n=2) and medium (n=5) quality, showed that liquid-based cytology, was better, ie. had a lower proportion of not assessible samples. Of the four controlled studies with low quality, three showed better outcomes, and one poorer outcome for liquid-based cytology. There is strong evidence (level of evidence 1) that the proportion of not assessible samples is lower in liquid-based cytology, than in conventional cytology.

Risks:

The reduced specificity means that more women with false positive samples will be unnecessarily worried, and are subjected to an additional examination before it can be confirmed that the first (screening) test was false positive

Ethical aspects:

The price we have to pay in order to find more patients with severe cytological abnormalities is an increased proportion of false positive samples, causing concern among patients. At the same time reducing the proportion of not assessible samples leads to that fewer worried women.

Economical aspects

Investment cost for instrumentation and image analysis systems in Region Västra Götaland is estimated to an annual cost of 400,000 SEK, with a depreciation period of 5 years. An annual materials cost of 4 million SEK needs to be added (about 35 SEK/sample). However, there will be a cost reduction due to reduced need of staff, fewer re-appointments, probably fewer cancer cases, but a cost increase due to more colposcopy examinations.

Concluding remarks

There is strong scientific evidence that the introduction of liquid-based cytology, reduces the proportion of not assessible samples, and thus re-appointments for patients. There is limited scientific support that liquid-based cytology, increases the sensitivity and decreases the specificity, which would imply that more cases with severe cytological abnormalities are detected at the expense of an increased proportion of false positive samples. This could eventually lead to fewer cancer cases, but a certain increase in the volume of examinations.

On behalf of the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

Göteborg, Sweden, 2008-11-26.

Christina Bergh, Professor, MD.

Head of Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

2008-11-27 **Redovisa inkluderade artiklar** enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade. *Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.*

Utfallsmått:Sensitivitet/specificitet för CIN2+

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
1. Almonte M , et al <i>Int J Cancer</i> . 2007 Peru	Spilt sample, fix ordning 5595 kvinnor Landsbygdsbefolkning Peru. Screening. SurePath	LBC signifikant bättre sensitivitet. Signikant sämre spec och PPV Tröskel ASCUS+ Sensitivitet CIN2+ CC 26,2 (19 -34) LBC 69,7 (62 – 77) Specificitet CC 98,7 (98 – 99) LBC 83,7 (83 – 85)	Mkt tveksam jämförelse med konventionell cytologi med usel kvalitet	Lågt
2. Arbyn M , et al <i>Obstet Gynecol</i> . 2008	Systematisk översikt och meta-analys 9 studier: 4 samtidig testning split-sample 3 samtidig testning direct-to-vail (1 med kvinnor remitterade för konbiopsi. 2 med kvinnor remitterade för kolposkopi, LBC taget 30-60 dagar efter avvikande CC) 1 två-cohort studie (LBC, CC skiftat var 6:e månad, högrisk population, inkluderad i en see-and-treat studie) 1 RTC (screeningpopulation) Samtliga i utvalda studier med avvikande cytologi uppföljda med kolposkopi, cytologi, biopsi (i RTC minst 90% uppföljda) Totalt 56254 kvinnor. Studiepopulationer från Canada, USA, Frankrike, Italien, Spanien, UK,	Ingen skillnad. i sensitivitet. LBC sämre specificitet. Vid cytologiskt tröskelvärde ASCUS: Relativ sensitivitet (LBC/CC) för detektion av CIN2+, 1,03 (0,97-1,09) 7 studier inkluderade Relativ specificitet (LBC/CC) för detektion av CIN2+, 0,91 (0,84-0,98), 6 studier inkluderade.	1 studie på screeningpopula tion (RTC) – Ronco et al (se nr 19)	Högt-medelhögt

2008-11-27 **Redovisa inkluderade artiklar** enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade. Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.

Utfallsmått:Sensitivitet/specifitet för CIN2+

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
	Brasilien, Sydafrika TP-beta, TP2000, AutoCyte, Cellslide, DNA-Citoliq			
6. Davey E , et al <i>BMJ</i> . 2007 Australien	Split sample. Fix ordning 55164 prover Kvinnor i Australien som var beredda att betala extra för LBC Oorg. screening ThinPrep Imager (datatolkningshjälp i LBC-armen)	LBC signifikant bättre sensitivitet. Tröskel CIN1 (7,7/1000 + 1,3/1000= 17 % förbättring) Likvärdig sensitivitet för AIS/Adenocarcinom	Konventionell cytologi hade inte stöd av datatolkning	Medel
7. Diaz-Montes et al <i>Gynecol Oncol</i> 2007 USA	Två kohorter. 50668 LBC och 41024 CC prov. Urban miljö, blandad indikation och olika befolkningsgrupper. SurePath. Enbart körtelepitelförändringar	Fler LBC-upptäckta CIN2+/AIS/adenocarcinom förändringar, LBC 23/71 resp CC 16/118 p<0,004, OR 2,84, 95% CI 1,4-5,73	Olika andel histologiskt uppföljda. LBC 71/98 (72%) CC 118/237 (49.8%)	Lågt
11. Kim et al <i>ACTA</i> 2007 Korea	Split sample. Pat i Korea med avvikande cytologi. N = 300. Alla kolposkoperade. Sure Path.	CIN2+ ingen skillnad. LBC CC Sens 76,3 76,5 Spec 85,6 88,1 PPV 72,1 75,8 NPV 88,2 88,5		Medel- Lågt
16. Ramsaroop et al <i>Diagn Cytopathol</i> 2006 Nya Zeeland	Två kohorter CC 293663 och LBC 106152	LBC bättre Fler CIN2+/AIS+ för AGUS+ (CC	Reservation för bias vid val av cytologimetod	Medel

2008-11-27 **Redovisa inkluderade artiklar** enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade. Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.

Utfallsmått: Sensitivitet/specifitet för CIN2+

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
	Blandad population, främst screening. ThinPrep Körtelepitelförändringar. Avgift för LBC	PPV 42,6%, LBC PPV 59,8%, p=0,003) Fler AIS+, (PPV 28,8 resp. 50,9, p=0,006)		
17. Roberts et al Cancer(Cytopathology) 2007 Australien	Split sample, fix ordning. För de aktuella beräkningarna dock kohortstudie 1099 AIS och/eller CIN2+ hade föregåtts av CC, 493 av LBC. Blandad population kvinnor i Australien LBCprover betalades extra av pat. ThinPrep.	Ingen skillnad mellan LBC och CC för upptäckt av ren AIS med eller utan CIN2+ men högre detektion av CIN2+ med LBC (78 resp 73% p<0,05; Chi2 test, vår beräkning)	Förf. anger att ingen skillnad påvisats i någon kategori (!).	Lågt - medel
18. Roberts et al Diagn Cytopathol. 2007. Australien	Split sample. Fix ordning 11416 prover men utgår från 109 CIN2+ Kvinnor i Australien som var beredda att betala extra för LBC Oorg screening ThinPrep Imager (datatolkningshjälp i LBC-armen) Histologi n=109	LBC signifikant bättre sensitivitet. Tröskel ASC-H (possible HSIL) CC 58% LBC 73% (p=0.02) Tröskel ASCUS CC 74%. LBC 91% (p=0.001, beräknat av oss) Specificitet utan sign skillnad. Tröskel HSIL PPV CC 85% LBC 74%	Konventionell cytologi hade inte stöd av datatolkning Screening tid per preparat TPI 3.42 min PS 7.40 min	(Medel) - lågt

2008-11-27 **Redovisa inkluderade artiklar** enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade. *Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.*

Utfallsmått:Sensitivitet/specifitet för CIN2+

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
19. Ronco et al BMJ 2007 Italien	Randomiserad kontrollerad studie Screeningpopulation i Italien n = 22 466 CC + 22 708 LBC. 657 kolposkopier CC 1337 kolposkopier LBC 84 CIN2+ CC, 99 fall i LBC	Ingen skillnad i relativ sensitivitet CIN2+ (1,17 95%CI 0,87 – 1,56) Reducerat PPV i LBC: 12,7 resp 7,4	Liten andel CIN2+ i förh till antal prover och antal kolposkopier gör studien ”under- powered”. Vida konfidensintervall utesluter inte skillnad.	Medel – (högt)
23. Schledermann et al Diagnostic Cytopathology 2006 Danmark	Två kohorter. Screeningpopulation, Danmark. CC 34832 LBC 29995 Histologi CC 386 (91%) LBC 266 (92%). ThinPrep.	LBC bättre detection rate CIN2+ LBC 268 /29997 . CC; 179/34871 Relativ skillnad 74%. Andel avvikande prover lägre för LBC: 4,0 resp 5,4%		Medel
24. Strander et al. Cancer 2007 Sverige	Randomiserad studie metodbyte varje vecka, 8810 CC / 4674 LBC Stor-Göteborg ThinPrep	LBC bättre ≥40% fler CIN2+ upptäcktes med LBC vs Pap (1,2% vs. 0,85%, P=0.05) OR1,60 (1,12–2,28)	Skevhet i allokeringen, justerad för i den statistiska analysen	Medel-(högt)
25. Zhu J, et al <i>Oncol Rep.</i> 2007 Sverige.	Split sample. Fix ordning 137 kvinnor i Stockholm med cytologisk atypi (alla grader) från organiserad screening. ThinPrep	Ingen signifikant skillnad. Författarnas beräkningar ej användbara. Våra beräkningar utifrån data: Tröskel ASCUS i	Studien sannolikt ”under powered”	Lågt

2008-11-27 **Redovisa inkluderade artiklar** enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade. Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.

Utfallsmått:Sensitivitet/specifitet för CIN2+

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
		cytologi- CC Sens 84,8% NPV 36% LBC Sens 88,6% NPV 82% Tröskel CIN1 i histopatologi - CC Spec 16,7% PPV 77,1% LBC Spec 23,3% PPV 79,5%		
26. Kirschner , et al Ugeskr Laeger. 2008 Danmark	Retrospektiv studie 2 kohorter Period 1 (1999-2001): Cc 183.696 kvinnor Period 2 (2003-2005): LBC 175.682 kvinnor Screeningpopulation Danmark Surepath	LBC bättre detection rate av CIN2+. CC 1,72% LBC 2,38%. 38% relativ skillnad (p<0,001) LBC mer avvikande prover 7,0% vs. CC 4,5%		Medelhögt

Redovisa inkluderade artiklar enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade.
Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.

Utfallsmått: Andel obedömbara prover

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
1. Almonte M , et al Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. <i>Int J Cancer</i> . 2007 Aug 15;121(4):796-802	Spilt sample, fix ordning 5595 kvinnor Landsbygdsbefolkning Peru. Screening. SurePath	LBC bättre Inadequacy rate Cc 11,4% LBC 5,5% p<0,001 (vår beräkning)	Hög andel obedömbara. Kriterier redovisas inte	Lågt
3. Mathilde E. Boon et al. Dutch solution for liquid-based cytology: analysis of unsatisfactoryslides and HPV testing of equivocal cytology <i>Diagn. Cytopathology</i> 2006, Sept; 34(9):644-8 Holland	Kohortstudie 7.086 LBC (PapSpin) prover tagna 2004/2005 jämfördes med data från 48.134 Pap-smear(cc) prover tagna år 2003 "Unsatisfactory rates" jämfördes Screening population Holland	Cc bättre. Något högre andel "unsatisfactory "samples" med LBC vs. Pap 357/100.000 vs. 262/100.000	Ganska liten något ostrukturerad studie Ett mål var att studera HPV förekomsten i ett ASCUS material. Man har sedermera bytt LBC-metod till Thinprep då PapSpin hade för låg kapacitet	Lågt
4. Celik C A comparision of liguid-based cytology with conventional cytology. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> . 2008 Feb;100(2):163-6. Epub 2007 Oct 24	Blandad design "Split samples and paired samples" 9200 prover (4600 Cc 4600 LBC) "Routine screening" i Selçuk, Turkiet CytoScreen	LBC bättre Unsatisfactory rate Cc 6,1% LBC 2,6% p<0,05	Kriterier redovisade	Medel

Redovisa inkluderade artiklar enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade.
Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.

Utfallsmått: Andel obedömbara prover

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
5. Cibas et al. USA + Sydafrika + Venezuela 2008 <i>Am J Clin Pathol.</i> 2008;129:193-201	Split sample. N = 10 739 Bortfall N = 166. Monoprep.	LBC bättre. LBC färre otillfredsällande prover. % LBC 1,2% (0,3-2,0% range) CC 2,8 (0,8-3,9% range) p< 0,00001	18-90 åå.	Medel
6. Davey E, Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. <i>BMJ.</i> 2007 Jul 7;335(7609):31. Epub 2007 Jun 2	Split sample. Fix ordning 55164 prover Kvinnor i Australien som var beredda att betala extra för LBC Oorg. screening ThinPrep Imager (datatolkningshjälp i LBC-armen)	LBC bättre Unsatisfactory rate Cc 3,1% LBC 1,8% p<0,001	Kriterier ej redovisade	Medel
10. Harrison WN et al. The impact of the introduction of liquid based cytology on the variation in the proportion of inadequate samples between GP practices. <i>BMC Public Health</i> 2007, 7(191): 1-5 UK	Kohortstudie LBC (SurePath) efter introduktion i två olika geografiska områden 2005-06) Jämfört med historisk 2-årskohort (2001-02) totalt 45 GP klin. Proportionen ”inadequate samples” studeras Screening lik miljö	LBC bättre. Andelen obedömbara prov föll från 11,8% (Pap-smear) till 1,3% (LBC) vilket följdes av en minskad variation mellan områdena (SD gick från 1,6 til 1,0)	Stor skillnad i kohorternas storlek 6 mån. (2005-06) vs. 2 år (2001-02) För svenska mått mycket hög andel obedömbara prov med cc (11,8%)	Lågt
15. Park J et al. Direct-to-vial comparison of a new liquid-based cytology system, Liqui-	Kohortstudie 26 178 LBC (Liqui-PREP) vs.218 548 konv. smears	LBC bättre LBC gav färre ”unsatisfactory” samples jmfirt med Pap	LBC test kostade pat. extra. Ålderskillnad i kohorterna 38 (Pap-	Lågt

Redovisa inkluderade artiklar enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade.
Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.

Utfallsmått: Andel obedömbara prover

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
PREP™ versus the conventional Pap smear. Diagn. Cytopathology, 2007, 35(8): 488-92. Korea	aug-dec, 2005, 117 öppenvårds gyn.kliniker (sannolikt både stad och landsbygd) Korea. LBC test kostade pat. extra!	0,015% vs 0,017% en förbättring med 66%	smear) vs 43 (LBC) För svenska förhållanden orimligt låg andel obedömbara prov	
19. Ronco 2007 Italien <i>BMJ</i> . 2007;335:28	Randomiserad kohortstudie N = 22 466 + 22 708 CIN 2 +. ThinPrep.	LBC bättre. LBC 2,57% vs Cc 4,11% Unsatisfactory	Ojämn fördelning av kolposkopier i grupperna.	Högt
22. Rosenthal DL , The PapSpin: a reasonable alternative to other, more expensive liquid-based Papanicolaou tests. <i>Cancer</i> . 2006 Jun 25;108(3):137-43	Split sample Fix ordning 538 pat Patienter vid gynnottagningar i Maryland PapSpin	LBC bättre Unsatisfactory rate Cc 0,4% LBC 0,2% N.S. Satisfactory-but-limited-by Cc 31% LBC 7% p<0,001	Kriterier ej angivna. Sannolikt Bethesda.	Lågt
23. Schleder mann	Två kohorter. TP. Screeningpopulation i Danmark. Cc 34832 TP 29995 kvinnor.	LBC bättre Färre obedömbara 7,9% Pap och 2,8% TP 63,3 % sänkning. P<0.001		Medel
24. Strander et al. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program <i>Cancer Cytopathology</i>	Randomiserad studie metodbyte varje vecka, 8810 Cc / 4674 LBC Stor Göteborg ThinPrep Bethesda kriterier för	LBC bättre Obedömbara prover; Pap = 0,7%, LBC 0,3% (p=.002) OR 0,47 (95CI 0,27-0,82)	Skevhet i allokeringen, justerad för i den statistiska analysen	Högt

Redovisa inkluderade artiklar enl. principerna i bifogad tabell. Bevisgradera varje enskild studie enligt SBU:s mallar. Ange absolut (ARR) /relativ riskreduktion (RRR), samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt. Ange de väsentligaste riskerna med behandlingen om dessa är redovisade.
Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 2.

Utfallsmått: Andel obedömbara prover

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, setting, LBC-metod	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
2007, Oct. 25, 111(5): 285-91. Sverige	representativa prov			
26. Kirschner B , et al To cervixcytologiske metoder til screening for livmoderhalskreft Ugeskr Laeger. 2008 May 26;170(22):1933-7.	Retrospektiv studie 2 kohorter Period 1 (1999-2001): Cc 183.696 kvinnor Period 2 (2003-2005): LBC 175.479 kvinnor Screeningpopulation Danmark Surepath	LBC bättre LBC signifikant minskning av obedömbara prover Cc: 2,6% LBC: 0,4 % -84,0% p<0.001	Kriterier för obedömbara ej angivet	Medelhögt

Kanadensiska HTA-rapporten 2008

Studier som värderade LBC som ersättning för CC för kvinnor > 15 år inkluderades 7 systematiska reviews och 7 HTA-rapporter publicerade 2000 – 2006 inkluderades. Den danska HTA-rapporten är inte inkluderad trots att inga arbeten skulle exkluderas pga språk.

108 primärartiklar publicerade mellan november 2002 och juni 2006 inkluderades vilket uppdaterade en tidigare kanadensisk rapport.

Artiklar om automatiserad screening exkluderades

Kvalitetsgranskning enl. Davey

Värdering av

- Design
- Miljö (setting)
- Referensstandard
- Blindning

Högkvalitativa studier enligt denna värdering (n = 6) redovisades separat

Inga krav på histopatologi som referensstandard men data på sensitivitet/specificitet redovisades separat för studier med histopatologisk referens.

Ingen diskussion fördes kring kriterier för att värdera bedömlbarhet.

Metaanalys utfördes på data från 20 jämförande primärstudier. ThinPrep-studier särredovisades.

Analysen fann en 6,4% högre sensitivitet hos LBC jämfört med CC, och en 4,0% lägre specificitet. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. När man begränsade sig till de sex studier som klassats som högkvalitativa var skillnaden 7,7% resp. 4,4%, och ej signifikanta. Vid säranalys av 13 studier som hade histopatologisk uppföljning fann man ingen skillnad i sensitivitet eller specificitet. Med ett alternativt sätt att redovisa resultat anger man 83% sannolikhet att LBC är mer sensitiv än CC och 72% att den är mindre specifik.

Obedömlbara (unsatisfactory) poolades inte p.g.a. heterogenitet i studierna, men redovisas för respektive metod. ThinPrep 2,2% obedömlbara jmfrt med CC 3,0%. Skillnaden ej signifikant. SurePath hade 0,8% obedömlbara medan CC hade 3,3. Denna skillnad var statistiskt signifikant. Man konkluderar att LBC kan ha en lägre andel obedömlbara prover men de skattade skillnaderna från olika studier varierade.

Danska HTA-rapporten

Rapporten refererade fem HTA-rapporter och sex reviewartiklar. Man anger att dessa baserade sig på i stort samma primärstudier men konklusionerna blev olika. En majoritet av reviews konstaterar att det inte finns vetenskapliga bevis för att LBC är överlägset konventionell cytologi medan en majoritet av HTA rapporterna finner att LBC är bättre.

I granskningen av primärartiklar uppställdes följande kriterier för inklusion i sammanställningen:

Endast vätskebaserad cytologi med varumärkena SurePath eller ThinPrep

Övervägande screeningpopulation

Någon verifikation av diagnoserna hos $\geq 30\%$ testpositiva och $\geq 10\%$ testnegativa.

Ej krav på histopatologisk verifiering.

Ej krav på blindning.

41 primärartiklar granskades. Sex primärartiklar uppfyllde "delvis" uppställda kriterier och endast en "uppfyllde de flesta av de uppställda designkriterierna". Denna visade ingen skillnad betr. HSIL. Hos övriga fem visade tre ökning av sensitivitet för LSIL+ medan två visade minskning av sensitivitet och specificitet av LSIL+. Konklusionen var att det inte fanns vetenskapliga belägg för ökad "klinisk effektivitet" med LBC. Svårvärderat men c:a halvering av andelen obedömbara prover. Tydliga kriterier saknas ofta i materialet. 20 artiklar inkluderades.

Rapporten värderade kostnaderna för de olika teknikerna. Dessa var snarlika om man begränsar sig till laboratoriekostnader och utensilier (ThinPrep 108 Dkr, SurePath 92 Dkr, konventionell cytologi 95 Dkr). De vätskebaserade teknikerna hade högre materialkostnader och lägre personalkostnader.

Potentialen för kostnadsbesparingar vid automatisering av analys var högst för den konventionella tekniken eftersom personalkostnaden per prov var högst.

Redovisa exkluderade artiklar efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell. Bilaga 2

nr	Studie	Anledning till exklusion
Exkluderade från analys av bedömdbarhet (men inkluderade för sensitivitet/specifitet)		
2	Arbyn, M 2008	Saknar data om bedömdbarhet
7	Diaz Montes, TP 2007	Saknar data om bedömdbarhet
16	Ramsamroop, R 2006	Saknar data om bedömdbarhet
17	Roberts, J 2007	Saknar data om bedömdbarhet
18	Roberts J 2007	Saknar data om bedömdbarhet
25	Zhu 2007	Saknar data om bedömdbarhet
Exkluderade från analys av sensitivitet/specifitet (men inkluderade för bedömdbarhet)		
3	Boon, ME 2006	Saknar data om sensitivitet/specifitet
4	Celik C 2008	Oacceptabelt begränsad dataredovisning för sens/spec. Redovisar endast resultat utan antal events, antal prover, signifikans eller konfidensintervall.
5	Cibas, ES 2008	Saknar data för sens/spec med histopatologi som referens
10	Harrison, WN 2007	Saknar data för sens/spec
15	Park, J 2007	Endast till synes slumpmässig uppföljning av vissa cytologprov. Redovisar endast accuracy utan ytterligare statistik
22	Rosenthal, DL 2006	För få events (27 st) för värdering av sens/spec
Exkluderade från båda analyserna		
8	Girianelli, VR, 2007	För få events CIN2+, svårbegriplig terminologi och redovisning Designen ger kraftig bias vid värdering av bedömdbarhet
9	Girianelli, VR, 2006	Samma data som ovan (Girianelli, Diagn Cytopathol, 2007)
12	Kirschner, B, 2006	Data inkluderade i 26.(Kirschner, Ugeskr læger, 2008)
13	Lerma, E, 2007	För få endpoints. Saknar data för bedömdbarhet
14	Nance, KV, 2007	Saknar data för beräkningar av sensitivitet/specifitet. Populationerna är inte jämförbara
20	Ronco, G, 2006	Samma data som i inkluderad artikel (Ronco, BMJ, 2007)
21	Ronco, G, 2006	Samma data som i inkluderad artikel (Ronco, BMJ, 2007)

Bilaga 3, Litteratursökningsprocessen

PICO

P (Patient)	Kvinnor 19-70 år
I (Intervention)	Vätskebaserad cytologi (LBC)
C (Comparison)	Konventionell cytologi (CC)
O (Outcome)	Sensitivitet/detekteringsgrad av CIN2+ (verifierat i histopatologi) Specificitet/positivt prediktivt värde (PPV) avseende CIN2+ (verifierat i histopatologi) Antal obedömbara prov

Fokuserad fråga

Kan vätskebaserad cytologi förbättra känslighet och specificitet för att påvisa grava cellförändringar (CIN2 eller allvarigare = CIN2+) i vävnadsprov jämfört med konventionell cytologi (CC – pap-smear) i samband med den gynekologiska cellprovskontrollen och medför vätskebaserad cytologi att andelen obedömbara prov minskar?

6a) SÖKSTRATEGI

PUBMED 2008 05 16 fritextsökning

(cervical intraepithelial neoplasia OR CIN OR cervical neoplasms OR cervical dysplasia OR "cervical cancer" OR "cervix cancer" OR squamous intraepithelial lesion OR "squamous intraepithelial lesions" OR SIL OR HSIL OR atypical glandular cells OR atypical glandular cell OR AGC OR glandular atypia)

AND

((pap OR papanicolaou OR vaginal OR cervical) AND (test OR tests OR smear OR smears OR cytology OR technique OR techniques OR preparation OR preparations)) AND
(((LBC OR thinprep OR surepath OR papspin OR turbitec OR autocyte OR cytorich OR cytosavant) OR (fluid-based OR fluid based OR liquid-based OR liquid based OR thin layer OR thin-layer)) AND (test OR tests OR smear OR smears OR cytology OR technique OR techniques OR preparation OR preparations))

AND

(("2006/05/01"[PDat]:"2008"[PDat]))

201 träffar

Kommentar till sökning:

Ursprungssökningen gjordes 080423. Sedan skedde en uppdatering med sökord för *atypical glandular cells*, vilket enbart resulterade i 3 nya träffar.

COCHRANE

Title, abstract & keyword: Liquid based cytology OR Liquid-based cytology ger:

- 1 Cochrane review
- 3 Other review
- 22 Clinical trials (varav 8 inte kom med i Pubmedsökningen)
- 10 Technology assessments
- 3 Economic evaluations (varav 1 kom med i Pubmedsökningen)

39 träffar

Andra HTA-resurser

Sökord: Liquid based cytology OR liquid-based cytology

NHS	34	(Databaser som ingår: Dare, NHS EED & HTA)
Trip	6	

40 träffar

b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar:

Någon form av kontrollgrupp ska finnas.

Antal events ska vara > 50

Fallstudier/-beskrivningar uteslöts.

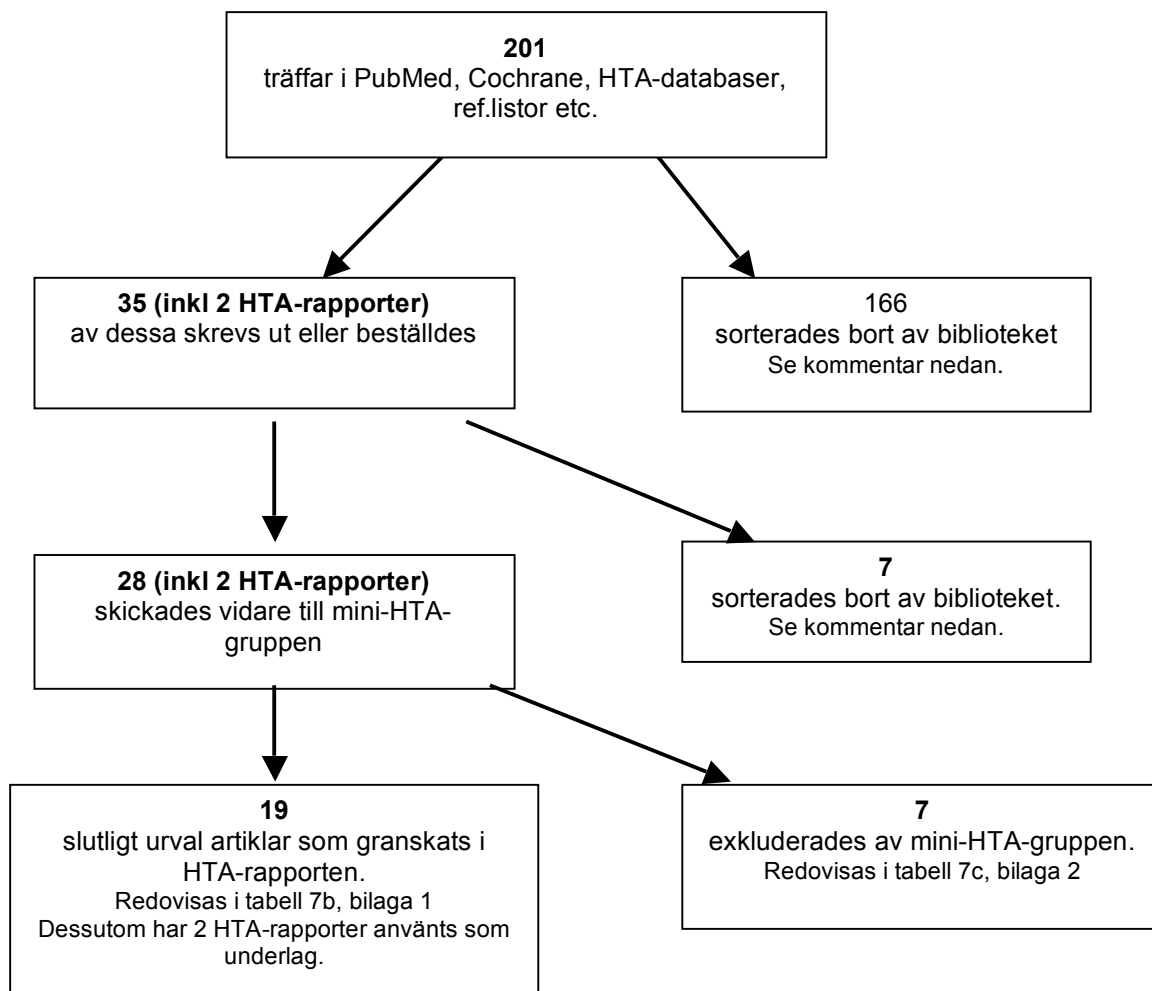
c) Limitering:

Språk: Engelska och skandinaviska språk

Publiceringsår: 2006- Då denna HTA-rapport utgår från en kanadensisk rapport där senaste sökningen gjordes under 2006, beslöts att denna rapport enbart ska granska de artiklar som är publicerade efter detta.

Den senaste sökningen utfördes 20080516

d) Urvalsprocessen:



Kommentar till bortsortering/exkludering:

Sammanlagt 166+7 abstracts/artiklar sållades bort av biblioteket enligt nedan, då de inte stämde överens med PICO och andra exklusionskriterier. Vid de fall då outcome (eller övriga grupper) är tveksamt samtidigt som kontrollgruppen/studietypen är fel, hamnar de i gruppen för fel kontrollgrupp/studietyp.

Patient/problem:	1
Intervention:	
Comparison:	11
Outcome:	3
Fel studietyp/metod:	29
Övrigt* (inkl. fel ämne, dubletter):	111
Språk:	18

*Under rubriken **Övrigt** döljer sig en hel del artiklar som visserligen handlar om LBC och/eller pap smear, men inte ur rätt synvinkel. Ganska många behandlar hur respektive testmetod fungerar.

e) Litteraturförteckning

Inkluderade artiklar (19 artiklar)

1. **Almonte M**, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, Takahashi R, Sasieni P. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru.
Int J Cancer. 2007 Aug 15;121(4):796-802.
2. **Arbyn M**, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis.
Obstet Gynecol. 2008 Jan;111(1):167-77. Review.
3. **Boon ME**, Rijkaart DC, Ouwkerk-Noordam E, Korporaal H. Dutch solutions for liquid-based cytology: analysis of unsatisfactory slides and HPV testing of equivocal cytology.
Diagn Cytopathol. 2006 Sep;34(9):644-8.
4. **Celik C**, Gezginç K, Toy H, Findik S, Yilmaz O. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology.
Int J Gynaecol Obstet. 2008 Feb;100(2):163-6. Epub 2007 Oct 24.
5. **Cibas ES**, Alonzo TA, Austin RM, Bolick DR, Glant MD, Henry MR, Moriarty AT, Molina JT, Rushing L, Slowman SD, Torno R, Eisenhut CC. The MonoPrep Pap test for the detection of cervical cancer and its precursors. Part I: results of a multicenter clinical trial.
Am J Clin Pathol. 2008 Feb;129(2):193-201.
6. **Davey E**, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study.
BMJ. 2007 Jul 7;335(7609):31. Epub 2007 Jun 29
7. **Diaz-Montes TP**, Farinola MA, Zahurak ML, Bristow RE, Rosenthal DL. Clinical utility of atypical glandular cells (AGC) classification: cytohistologic comparison and relationship to HPV results.
Gynecol Oncol. 2007 Feb;104(2):366-71. Epub 2006 Oct 16.
10. **Harrison WN**, Teale AM, Jones SP, Mohammed MA. The impact of the introduction of liquid based cytology on the variation in the proportion of inadequate samples between GP practices.
BMC Public Health. 2007 Aug 1;7(147):191.
11. **Kim HS**, Park JS, Park JY, Hong SR, Seong SJ, Kim HS, Wilbur DC. Comparison of two preparation methods for endocervical evaluation.
Acta Cytol. 2007 Sep-Oct;51(5):742-8.
26. **Kirschner B**, Simonsen K, Junge J. To cervixcytologiske metoder til screening for livmoderhalskreft
Ugeskr Laeger. 2008 May 26;170(22):1933-7.
15. **Park J**, Jung EH, Kim C, Choi YH. Direct-to-vial comparison of a new liquid-based cytology system, liquid-PREP versus the conventional pap smear.
Diagn Cytopathol. 2007 Aug;35(8):488-92.
16. **Ramsaroop R**, Chu I. Accuracy of diagnosis of atypical glandular cells - Conventional and ThinPrep.
Diagn Cytopathol. 2006 Sep;34(9):614-9.

17. Roberts JM, Thurloe JK.

Comparative sensitivities of ThinPrep and Papanicolaou smear for adenocarcinoma in situ (AIS) and combined AIS/high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL): comparison with HSIL.
Cancer. 2007 Dec 25;111(6):482-6.

18. Roberts JM, Thurloe JK, Bowditch RC, Hyne SG, Greenberg M, Clarke JM, Biro C.

A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System.
Diagn Cytopathol. 2007 Feb;35(2):96-102.

19. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M.
Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial.
BMJ. 2007 Jul 7;335(7609):28. Epub 2007 May 21.

22. Rosenthal DL, Geddes S, Trimble CL, Carson KA, Alli PM.

The PapSpin: a reasonable alternative to other, more expensive liquid-based Papanicolaou tests.
Cancer. 2006 Jun 25;108(3):137-43.

23. Schledermann D, Ejersbo D, Hoelund B.

Improvement of diagnostic accuracy and screening conditions with liquid-based cytology.
Diagn Cytopathol. 2006 Nov;34(11):780-5.

24. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådberg T, Ryd W.

Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study.
Cancer. 2007 Oct 25;111(5):285-91.

25. Zhu J, Norman I, Elfgrén K, Gaberi V, Hagmar B, Hjerpe A, Andersson S.

A comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer.
Oncol Rep. 2007 Jul;18(1):157-60.

HTA-rapporter

Krahn M, McLachlin M, Pham B, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, Tomlinson G, John-Baptiste A, Frikemerid M, Hong Chen M, Woo G, Anonychuk A, Carcone S, Witteman H, Chen W, Liu K, Sampson M, Tricco A.

Liquid-based techniques for cervical cancer screening: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.2008:79.Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medisinsk teknologivurdering

Vaeskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering

Medicinsk teknologivurdering 2005; 7(3)

København, Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medisinsk teknologivurdering, 2005

Exkluderade artiklar (7 artiklar)**8. Girianelli VR, Santos Thuler LC.**

Evaluation of agreement between conventional and liquid-based cytology in cervical cancer early detection based on analysis of 2,091 smears: experience at the Brazilian National Cancer Institute. *Diagn Cytopathol.* 2007 Sep;35(9):545-9.

9. Girianelli VR, Thuler LC, Szklo M, Donato A, Zardo LM, Lozana JA, Almeida Neto OF, Carvalho AC, Matos JH, Figueiredo V.

Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2006 Dec;15(6):504-10.

12. Kirschner B, Simonsen K, Junge J.

Comparison of conventional Papanicolaou smear and SurePath liquid-based cytology in the Copenhagen population screening programme for cervical cancer. *Cytopathology.* 2006 Aug;17(4):187-94.

13. Lerma E, Quintana MJ, Quilez M, Esteva E, Carreras A, Bonfill X, Prat J, Calaf J.

Effectiveness of liquid-based cytology and papanicolaou tests in a low risk population. *Acta Cytol.* 2007 May-Jun;51(3):399-406.

14. Nance KV.

Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience. *Diagn Cytopathol.* 2007 Mar;35(3):148-53.

20. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group.

Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Jul;7(7):547-55.

21. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Working Group.

Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Jun 7;98(11):765-74.

Övrig litteratur**Denton KJ.**

Liquid based cytology in cervical cancer screening. *BMJ.* 2007 Jul 7;335(7609):1-2.

Hjerpe, A. Norman, I, Strömberg, C, Berendji, Z, MacInerney, E, Johansson, B, Andersson, S, Elfgrén, K, Törnberg, S, Åvall Lundqvist, E.

Utvärdering av vätskebaserad cytologi med HPV-analys som komplementär undersökning inom cellprovskontrollen : Rapport. Stockholms läns landsting : Huddinge sjukhus, 2007

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. Bedömlarhet: 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 bedömlarhet 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