

VÆSKEBASERET TEKNIK OG UDSTRYGNINGSTEKNIK
ANVENDT TIL SCREENING FOR LIVMODERHALSKRÆFT
I DANMARK
- en medicinsk teknologivurdering

2005

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

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: Medicinsk teknologivurdering, MTV, cervixcancer, livmoderhalskræft, cancer of the uterine cervix, screening, screening programmes, screeningsprogrammer, udstrykningsteknik, væskebaseret teknik, liquid based cytology, LBC, conventional Pap smear, CPS

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 22. december 2005

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, 2005

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Layout: P.J. Schmidt Grafisk produktion

Elektronisk ISBN: 87-7676-249-1

Elektronisk ISSN: 1399-2481

Denne rapport citeres således:

Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark –

en medicinsk teknologivurdering

Medicinsk Teknologivurdering 2005; 7(3)

København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Center for Evaluering og MTV

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: cemtv@sst.dk

Hjemmeside: www.cemtv.dk

Rapporten kan downloades fra www.cemtv.dk under publikationer

Forord

Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft har været kendt i Danmark siden midten af 1950'erne og har udviklet sig fra at foregå på enkelte gynækologiske afdelinger til i dag at bestå i befolkningsbaserede screeningsprogrammer i alle danske amter. Til støtte for denne udvikling udsendte Sundhedsstyrelsen i 1986 en redegørelse med rekommandationer vedrørende indførelse af organiseret screening for livmoderhalskræft.

I løbet af 1990'erne fremkom der ny viden om livmoderhalskræft og dens opståen. Samtidig etablerede flere og flere amter systematisk screening og gjorde sig erfaringer hermed. Antallet af undersøgelser og dermed antallet af præparater, der skulle undersøges på landets patologi-afdelinger, steg i takt med den udvidede screening.

Udviklingen medførte, at der også skete en teknologiudvikling med hensyn til de teknikker, som patologi-afdelingerne anvender til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen. Ved siden af den velkendte udstrykningsteknik har der igennem de senere år været en ny væskebaseret teknologi på vej. Diskussionen om dens fordele og ulemper i sammenligning med den konventionelle metode har resulteret i en lang række studier, udredninger og rapporter – primært fra udlandet – som pegede i forskellige retninger.

Der var behov for at se nærmere på denne problemstilling i en dansk kontekst og i lyset af ny tilgængelig viden og erfaring. Nærværende rapport er resultatet af en Medicinsk Teknologivurdering (MTV), som Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV) igangsatte ultimo 2004.

MTV'en blev gennemført af en tværfaglig projektgruppe i tæt samarbejde med MTV-enheden ved Århus Universitetshospital, som har stået for den konkrete gennemførelse af projektet. Rapporten har gennemgået eksternt peer-review.

Rapporten henvender sig til beslutningstagere på lokalt og regionalt niveau og er tænkt som beslutnings- og planlægningsgrundlag for patologi-afdelinger og for administratorer, der beskæftiger sig med området livmoderhalskræftscreening.

Centret vil gerne takke medlemmerne af projektgruppen samt andre, der har bidraget til rapporten, herunder referencegruppen.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
December 2005*

*Finn Børlum Kristensen
Centerchef*

Indhold

Sammenfatning	7
Summary	10
Læsevejledning	13
Ordliste	14
1 Introduktion	17
1.1 Baggrund	17
1.2 To teknikker til præparation og analyse af celleprøver fra livmoderhalsen	17
1.3 Besøgsrunde – en prævurdering før projektstart	18
1.4 Formål med MTV-rapporten	18
1.5 Målgruppe	19
1.6 Metode	19
1.7 Projektorganisering	19
1.7.1 Projektgruppen	20
1.7.2 Referencegruppen	20
1.7.3 Konkurrerende interesser	20
1.8 Referencer	21
2 Teknologi	22
2.1 Beskrivelse af teknologi	22
2.1.1 Prøvetagning	22
2.1.2 Præparering	22
2.1.3 Mikroskopi	23
2.2 Materiale og metoder	24
2.2.1 Udvælgelse af litteratur	24
2.2.2 Bedømmelse af litteratur	27
2.3 Resultater vedrørende MTV-rapporter	29
2.4 Resultater vedrørende reviewartikler	31
2.5 Resultater vedrørende primær litteratur	34
2.6 Diskussion	37
2.7 Delkonklusion	39
2.8 Referencer	40
3 Patientperspektivet	46
3.1 Indledning	46
3.2 Metode	46
3.3 Mulige konsekvenser for kvinderne	46
3.3.1 Ændring i antallet af abnorme celleprøver	46
3.3.2 Ændring i antallet af uegnede prøver	46
3.3.3 Ændring i antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer	47
3.4 Delkonklusion	47
4 Økonomi	48
4.1 Indledning	48
4.2 Tidligere økonomiske evalueringer	48
4.3 Omkostninger ved henholdsvis VBT og UST	49
4.3.1 Direkte omkostninger	49
4.3.2 Personaleomkostninger	50
4.4 Ændring i diagnosefordeling	51
4.5 Modelanalyser	52
4.6 Automatisering	53
4.7 Delkonklusion	55
4.8 Referencer	56

5	Organisation	58
5.1	Indledning	58
5.2	Metode	58
5.3	Organisering af screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i Danmark	59
5.3.1	Generelle oplysninger om screeningsprogrammerne	59
5.3.2	Amternes overordnede administration af screeningsprogrammer	60
5.3.3	Præscreeningsforløbet	60
5.3.4	Teknikker anvendt ved undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen	62
5.3.5	Undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen på patologiafdelingerne	63
5.3.6	Amternes kodepraksis	65
5.4	Personale- og lokaleforhold på afdelingerne af betydning for UST versus VBT	65
5.4.1	Personaleforhold og arbejds gange ved indførelse af VBT	66
5.4.2	Lokaleforhold på patologiafdelingerne ved indførelse af VBT	67
5.5	Diskussion	67
5.6	Delkonklusion	69
5.7	Referencer	69
6	Samlet vurdering og perspektivering	71
7	Bilag	74
	Bilag 1: Tidsstudie	75
	Bilag 2: Supplerende baggrundsmateriale	90

Sammenfatning

Konklusioner

Hovedkonklusioner:

- Der ikke er fundet videnskabelig dokumentation for, at der er forskel på den kliniske eller sundhedsøkonomiske effektivitet, når man sammenligner væskebaseret teknik (VBT) og udstrykningsteknik (UST).
- Hvis man ønsker at øge den kliniske og sundhedsøkonomiske effektivitet viser rapporten, at en øgning af dækningsgraden samt en udvidelse af aldersintervallet fra 59 til 69 år i screeningsprogrammerne mod livmoderhalskræft vil være den mest effektive strategi.

Nedenfor ses de væsentligste delkonklusioner:

- Der påvises en stigning i antallet af celleprøver med abnorme fund ved anvendelse af VBT i stedet for UST.
- Der påvises færre uegnede celleprøver ved VBT end ved UST.
- For kvinderne vil flere påviste celleforandringer betyde ekstra undersøgelser, som i mange tilfælde er unødvendige.
- Omkostningerne ved at anvende enten UST eller VBT er de samme. Ved UST er den største omkostning på personalesiden, mens der for VBT er større udgifter til utensilier.
- Den sundhedsøkonomiske analyse peger på, at UST kombineret med automatisk mikroskopi og guidet (halvautomatisk) mikroskopi er den billigste løsning.
- Der er behov for en mere ensartet klassifikation, kodepraksis og praksis for opfølgning af kvinder med abnorme celleprøver. Forskellig praksis i amterne kan bedres ved koordinering og samordning nationalt og regionalt.
- Screeningsprogrammerne kan gøres mere effektive, hvis de praktiserende lægers og speciallægers brug af celleprøver uden for screeningsprogrammerne (opportunistiske celleprøver) minimeres.

Baggrund

I Danmark diagnosticeres ca. 400 kvinder med livmoderhalskræft årligt, og der dør knapt 200 kvinder om året af denne kræftsygdom. I 2000 var der 13 tilfælde per 100.000 kvinder i Danmark, som dermed er på niveau med Norge, men med en højere forekomst end Sverige og Finland. Den samlede fem års overlevelse er ca. 67%, svarende til niveauet i de øvrige nordiske lande.

I 1986 udsendte Sundhedsstyrelsen redegørelsen Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft. Redegørelsen anbefalede screening af alle kvinder i alderen 23-59 år hvert tredje år. Siden midten af 1990'erne har alle amter indført systematisk screening mod livmoderhalskræft.

Formål

På patologiafdelingerne i Danmark anvendes to teknikker til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen i forbindelse med den systematiske screening for livmoderhalskræft:

Udstryknings- (smear) teknik (UST)
Væskebaseret teknik (VBT)

Formålet med denne MTV er på et evidensbaseret grundlag at vurdere VBT i en sammenligning med UST og beskrive afledte konsekvenser ved anvendelsen af metoderne i en dansk kontekst;

herunder relateret til automatiseret screening og HPV-testning. Endvidere belyses de patientrelaterede, organisatoriske og økonomiske aspekter.

UST er den konventionelle teknik, der anvendes ved præparation af celleprøver fra livmoderhalsen. Fokusering på de falsk negative og uegnede prøver samt overvejelser i retning af automatiseret screening har ført til udvikling af den væskebaserede teknik (VBT), som er en ny præpareringsmetode af celleprøver fra livmoderhalsen.

Igennem en årrække har de to teknikker været til diskussion i faglige kredse i Danmark. Den internationale litteratur i form af MTV-rapporter og reviewartikler indeholder forskellige konklusioner baseret på stort set samme primære studier. Forskellige konklusioner kan forekomme, når de videnskabelige resultater tolkes ind i de nationale kontekster.

Metode

Analysen af UST versus VBT er baseret på en systematisk gennemgang af publicerede MTV-rapporter, review og primære studier. Patientperspektivet er baseret på en kort sammenskrivning af viden og erfaringer på området. Analysen af organisations- og økonomiaspekter er baseret dels på litteraturstudier og dels på data og registerudtræk, indsamlet i forbindelse med denne rapport. Endvidere gennemførtes en spørgeskemaundersøgelse vedrørende amternes organisering på området samt tidsstudier på fire patologiafdelinger.

Resultater

Teknologi

Hovedkonklusionen af gennemgang af MTV-rapporter, reviewartikler og primærartikler om sammenligning af UST og VBT til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen er at:

- Der påvises en stigning i antallet af celleprøver med abnorme fund, når VBT sammenlignes med UST. Dette siger imidlertid ikke noget om den kliniske effektivitet.
- Der er for øjeblikket ikke videnskabelige data, der giver belæg for at sige, at den kliniske effektivitet stiger ved indførelse af VBT til erstatning af UST. Derfor kan man ud fra en videnskabelig betragtning vælge at anvende enten UST eller VBT.
- Der er fundet én artikel, hvor studiedesignet opfylder de krav, der må stilles for at kunne beregne sensitivitet og specificitet, og den viser en større klinisk effektivitet af UST sammenlignet med VBT.

Patientperspektiv

- Der findes flere celleprøver med abnorme forandringer ved VBT. Da der ikke er videnskabeligt belæg for at den kliniske effektivitet samtidig stiger, er det en ulempe for kvinden, idet hun skal have foretaget yderligere undersøgelser for at af- eller bekræfte det abnorme fund.
- Der påvises færre uegnede celleprøver ved VBT og det er en fordel for kvinderne, der ikke skal have taget en fornyet prøve.

Økonomi

De samlede udgifter for prøvetagning og undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen er de samme for UST sammenlignet med VBT.

Ved UST er den største udgift på personalesiden, mens der for VBT er større udgifter til utensilier. En eventuel sundhedsøkonomisk effekt ved at indføre VBT er således afhængig af prisen på utensiler til VBT. Desuden vil der være en sundhedsøkonomisk effekt afhængig af hvor meget antallet af

uegnede prøver nedbringes. Omvendt vil den sundhedsøkonomiske effekt svinge til fordel for UST, hvis mange kvinder skal kontrolleres for celleprøver med abnorme fund.

Opgørelser af cervixcancer i Danmark for årene 1995-1999 og 1997-2003 fra Kræftens Bekæmpelse har vist, at cancerincidensen ligger højest hos kvinder ældre end 60 år. For yderligere at effektivisere screeningsprogrammerne, er det en mulighed at inkludere denne aldersgruppe – i hvert fald for en periode.

Den gennemsnitlige dækningsgrad af screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i Danmark er ca. 70%. Det fremgår desuden at, hvis dækningsgraden kan øges med blot 0,5%, vil det have meget stor effekt på den sundhedsøkonomiske effektivitet af programmet.

- Analysen peger på, at UST kombineret med automatisk mikroskopi og guidet mikroskopi er den billigste løsning.
- Hvis man vil videreudvikle et sundhedsøkonomisk effektivt screeningsprogram mod livmoderhalskræft, er der to oplagte muligheder: en øgning af dækningsgraden og en udvidelse af aldersintervallet til 69 år.

Organisation

I dag organiseres og administreres screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i Danmark af amterne, og det fremgår af denne MTV-rapport, at der er meget forskellig praksis i de enkelte amter.

- Hvis målet er anvendelse af ajourførte klassifikationer, af ensartet kodepraksis og praksis for opfølgning af kvinder med abnorme celleprøver, er det af afgørende betydning, at der foregår en koordinering og samordning nationalt og regionalt af aktiviteterne i screeningsprogrammerne.
- En anden væsentlig måde at øge effektiviteten af screeningsprogrammerne på er at sikre, at de praktiserende lægers og praktiserende speciallægers brug af opportunistisk screening af kvinder minimeres.
- De praktiserende læger kan spille en central rolle i forhold til at influere på de barrierer, som afholder kvinder fra at deltage i screeningsprogrammer. Kun en tredjedel af amterne sender i dag rykkere til de praktiserende læger, hvis kvinden udebliver fra undersøgelse i forbindelse med screeningsprogrammet. Amterne kan på dette område overveje at ændre praksis.
- At indføre en mere systematisk tilbagemelding og dialog med de praktiserende læger omkring prøvetagning og korrekt fiksering af celleprøverne kan være med til at forbedre kvaliteten af celleprøverne.

Forsknings- og udviklingstiltag

Der efterlyses kliniske studier med et solidt studiedesign til sammenligning af UST med VBT til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen.

Forskning har vist, at et seksuelt overført virus, humant papillomvirus (HPV) er en nødvendig faktor for udvikling af celleforandringer og livmoderhalskræft. Forskningen har koncentreret sig om fremstilling af forebyggende vacciner og det overvejes nu at vaccinere alle unge i Danmark mod HPV-infektion inden de bliver seksuelt aktive.

Summary

Conclusions

Main conclusions:

- That no scientific basis has been found to suggest any difference in clinical or health economic effect between liquid based cytology (LBC) and conventional Pap smear (CPS).
- If the objective is to improve the clinical or health economic effectiveness, the report demonstrates that an increased coverage rate and an expansion of the age interval included in screening programmes for cancer of the uterine cervix from 59 to 69 years of age would be the more efficient strategy.

The following section provides an outline of primary part conclusions:

- More samples with cellular changes are detected with LBC than with CPS.
- Fewer inadequate cell samples result from LBC than from CPS.
- For the women concerned any detection of cellular changes entails further examination, which in many cases proves to be unnecessary.
- Expenses derived from employing either CPS or LBC are identical. Most CPS expenses are personnel costs whereas the major part of LBC costs are related to utensils.
- The health economic analysis shows that CPS in combination with automatic screening and guided (semiautomatic) screening is the more inexpensive solution.
- There is a need for consistent classification, encoding and follow-up standards for women with abnormal cell samples. Inconsistent practice in Danish counties may be improved through coordinated and concerted regional and national efforts.
- The effectiveness of screening programmes may be increased by minimizing general practitioners' and specialists' use of cell samples with no connection to the screening programmes (opportunistic cell samples).

Background

In Denmark, 400 women are diagnosed with cancer of the uterine cervix every year, and nearly 200 women die from this cancer yearly. In 2000, there were 13 cases for every 100,000 Danish women. This level matches that seen in Norway, but exceeds the incidence observed in Sweden and Finland. The overall 5-year survival rate is approximately 67%, which matches the level seen in the remaining Scandinavian countries.

In 1986, the Danish National Board of Health published the survey Prophylactic surveys for cancer of the uterine cervix (»Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft«). The survey recommended screening of all women aged 23-59 at 3-year intervals. Since the mid nineties, Danish counties have introduced systematic screening for cancer of the uterine cervix.

Objective

At Danish pathology departments, two techniques are employed for preparation of cell samples from the uterine cervix in connection with systematic screening for cancer of the uterine cervix:

Conventional Pap smear (CPS)

Liquid based cytology (LBC)

The objective of this HTA is to perform an evidence-based evaluation of CPS compared with LBC and to describe the consequences of using these methods in a Danish context, including consequences related to automatized screening and HPV testing. Furthermore, patient-related, organizational and economic consequences are explored.

CPS is the conventional technique used for preparation of cell samples from the uterine cervix. Increased focus on false negatives, inadequate tests and considerations concerning automatized screening have led to the development of liquid based cytology (LBC), which is a new preparation method used for cell sampling from the uterine cervix.

The two techniques have been debated among Danish specialists for a number of years. International literature in the form of HTA reports and review articles reach different conclusions although they have been based on largely the same primary studies. Different conclusions may occur when scientific results are interpreted in different national contexts.

Method

This analysis of CPS versus LBC rests on a systematic review of published HTA reports, reviews and primary studies. The patient perspective rests on a brief compilation of knowledge and experience from the field. The analysis of organisational and economic aspects is based partly on a literature survey and partly on data and register data gathered during the elaboration of the present report. Furthermore, a questionnaire survey was performed concerning Danish counties' organisation of this field and time studies were carried out at four pathological departments.

Results

Technology

The main conclusion from the survey of HTA reports, review articles and primary articles comparing CPS with LBC for preparation of cell samples from the uterine cervix is:

- There has been an increase in the number of cell samples with abnormal findings for LBC compared with CPS. This, however, yields no information on the clinical effectiveness.
- Currently, there is no scientific basis to support an increase in clinical effectiveness by the introduction of LBC as a substitute for CPS. Consequently, from a scientific point of view, either CPS or LBC may be chosen.
- One article was found in which the study design fulfils the demands for calculation of sensitivity and specificity. The article points to increased clinical effect from CPS compared with LBC.

Patient perspective

- More cell samples display abnormal cellular changes when LBC is used. As increased clinical effectiveness from LBC has not been established, this is a disadvantage to the women, as further examinations need to be performed to confirm or disprove the abnormal findings.
- Use of LBC yields fewer inadequate tests, which is an advantage for the women concerned, as they do not need to undergo renewed testing.

Economy

The overall expenses in connection with cell sampling from the uterine cervix and sample analysis are identical for CPS and LBC.

CPS costs are mainly personnel-related, while a greater part of LBC costs are utensils-related. Any health economic effect from the introduction of LBC would consequently depend on LBC utensil prices. Furthermore, the health economic effect would depend on how much the number of inad-

equate tests may be reduced. Conversely, the health economic effect would point to CPS as the preferred choice if a substantial number of women needs testing following abnormal cell samples.

Danish cervix cancer statistics for 1995-1999 and 1997-2003 compiled by the Danish Cancer Society demonstrate that female cancer incidence peaks above the age of 60. To further increase the effectiveness of screening programmes, it would be an option to include this age group, at least temporarily.

The average coverage rate of Danish cancer of the uterine cervix screening programmes is app. 70%. It has been demonstrated that an increase of even 0.5% would have considerable effect on the health economic effect of the programme.

- The analysis shows that CPS in combination with automatic screening and guided screening is the more inexpensive solution.
- Should it be decided to further develop an efficient screening programme for cancer of the uterine cervix, two courses of action would be advantageous: increasing coverage and expanding the age interval to 69 years of age.

Organisation

Currently, Danish screening programmes for cancer of the uterine cervix are organised by the Danish counties and the present HTA report demonstrates that practice varies considerably across counties.

- If the objective is to employ up-to-date classifications, consistent encoding, quality assessment and follow-up standards for women with abnormal cell samples, it is decisive that screening programme activities be coordinated and concerted nationally as well as regionally.
- A further essential way to increase screening programme effectiveness is to minimize, to the extent possible, the opportunistic screening of women by general practitioners and specialists.
- General practitioners may play a vital part in influencing the barriers keeping women from participating in screening programmes. Currently, only one third of counties send reminders to general practitioners when a woman fails to attend an examination forming part of a screening programme. Counties may consider adapting procedures in this field.
- Introducing a more systematic feedback and dialogue with general practitioners concerning the sampling and correct fixation of cell samples may be instrumental in improving the quality of cell samples.

Research- and development efforts

There is a need for well-designed studies comparing CPS with LBC for preparation of cell samples from the uterine cervix.

Research has shown that the sexually transmitted virus, human papillomavirus (HPV) is a necessary factor conditioning the development of cellular changes and cancer of the uterine cervix. Research efforts have been focused on the production of prophylactic vaccines and it is currently being considered to vaccinate all Danish youths before they become sexually active.

Læsevejledning

Rapporten er udarbejdet af en tværfaglig projektgruppe, som tilsammen er ansvarlig for rapportens indhold.

Rapporten består af seks kapitler. Endvidere er der udarbejdet to bilag. Bilag 1 (tidsstudie) relaterer sig til kapitel 4 og bilag 2 er supplerende baggrundsmateriale til kapitel 2, 4 og 5.

- Rapporten indledes med en kort sammenfatning af det samlede indhold.
- Herefter følger en engelsk oversættelse af sammenfatningen.
- **Kapitel 1** beskriver baggrunden for og formålet med projektet samt de anvendte metoder i forbindelse med udarbejdelsen af rapporten.
- **Kapitel 2** (teknologi) er en systematisk gennemgang af evidensen for klinisk effekt ved brug af væskebaseret teknik (VBT) versus den konventionelle udstrykningsteknik (UST) med afsæt i screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft.
- **Kapitel 3** (patientperspektiv) omhandler de kvinder, som er omfattet af screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft. I MTV-sammenhæng arbejdes med begrebet »patientperspektiv« både for raske og syge kvinder, herunder også ved vurdering af screeningsprogrammer. Kapitlet indeholder en kort beskrivelse af de mulige konsekvenser det måtte have for kvinderne, hvis man ved vurdering af celleprøver fra livmoderhalsen vælger at anvende VBT eller UST.
- **Kapitel 4** (økonomi) undersøger på baggrund af indsamlede data, hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser brugen af VBT og UST i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft vil have. I relation til den sundhedsøkonomiske analyse er der gennemført et tidsstudie.
- **Kapitel 5** (organisation) giver en kort introduktion til amternes organisering af screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft, og en potentiel optimering af amternes organisering vurderes. Desuden vurderes eventuelle andre teknikker i relation til præparering af celleprøver fra livmoderhalsen og eventuelle lokale- og/eller personaleforhold med betydning for valget mellem UST og VBT. I forbindelse med afdækning af amternes organisering af screeningsprogrammerne er gennemført en spørgeskemaundersøgelse og en undersøgelse af amternes kodepraksis.
- **Kapitel 6** sammenholder de fundne resultater og omhandler projektgruppens perspektivering.

Ordliste

- ASCUS** – atypical squamous cells of undetermined significance
- atypi** – anvendes om celleforandringer, hvor det ikke kan afgøres, om der er tale om godartede, reaktive forandringer eller forstadier til kræft
- autolyse** – nedbrydning af celler og væv ved deres egne enzymer
- automatiseret screening** – computerstyret mikroskopi
- Bethesda** – den på verdensplan mest anvendte klassifikation af celleprøver fra livmoderhalsen
- bias** – forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse, der har tendens til at medføre resultater eller konklusioner, der på en systematisk måde afviger fra sandheden. Bias imødegås ved »blinding« af undersøger og patient
- biopsi** – vævsprøve fjernet fra den levende organisme, sædvanligvis med det formål at stille en definitiv diagnose ved mikroskopisk bedømmelse, ved biokemisk analyse, herunder evt. DNA-analyse eller ved kromosomundersøgelse, evt. efter dyrkning i cellekultur
- blindet test** – det at en person holdes uvidende (blindet) om visse aspekter af et studie for at hindre at viden herom smitter af på data
- carcinoma in situ** – den sværeste grad af celleforandringer, der kan videreudvikle sig til kræft
- CEMTV** – Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen
- cervix** – cervix uteri (latin: cervix: hals), collum uteri (ældre betegnelse), livmoderhalsen: den nederste del af livmoderen
- cylinderepitel** – epitel: karløst væv der beklæder hud og slimhinder og næsten udelukkende består af celler. Klassificeres på grundlag af cellernes form
- cytobørste** – børste til at udtage celleprøver med
- cytologi** – cellelære, cellebiologi: læren om cellers struktur, funktion, regulatoriske mekanismer og livsløb. Benyttes i patologien i indsnævret betydning som betegnelse for diagnostik baseret på mikroskopisk undersøgelse af celleprøver tilvejebragt som skrab, finnålsbiopsi eller lignende
- Cytec** – producent af VBT og system til guided screening
- deltagerprocent** – (for screeningsprogram mod livmoderhalskræft) er andelen af inviterede kvinder, som har reageret på invitationen
- design** – (protokol) plan for et videnskabeligt studie. Mens ordet design mest bruges om de forskellige hovedtyper af epidemiologisk belysning af et spørgsmål såsom kohorte-design, case-kontrolstudie osv., bruges betegnelsen protokol navnlig om selve det dokument, der fastlægger forsøgsgangen og forskellige parter opgaver heri samt dokumenterer at lovkrav mv. er opfyldt.
- DSPAC** – Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi
- dysplasi** – tilstand i et epitel (her plade- eller cylinderepitel) med øget celledeling og manglende differentiering. Inddeles normalt i let, moderat og svær dysplasi
- dækningsgrad** – (for screeningsprogram mod livmoderhalskræft) er andelen af kvinder, som i en tre-årig periode har fået foretaget mindst en celleprøve fra livmoderhalsen i eller uden for screeningsprogrammer
- evidensniveau og evidensstyrke** – en systematik til kritisk vurdering af klinisk videnskabelig litteratur, hvor man sonderer mellem typer af videnskabelige undersøgelser
- falsk negativ celleprøve** – når der ikke påvises abnorme celler og kvinden alligevel har forstadier
- falsk positiv celleprøve** – når der påvises celleforandringer tolket som forstadier, hvor efterfølgende undersøgelse af kvinder ikke kan bekræfte det
- FDA** – Food and Drug Administration (USA)
- Focal Point** – produktnavn: automatiseret system til screening af celleprøver
- guided screening/guidet mikroskopi** – computerstyret mikroskopi, hvor bioanalytikeren automatisk føres gennem de af computeren markerede synsfelter/punkter
- histologi** – mikroskopisk anatomi: læren om vævenes mikroskopiske opbygning
- HPV** – humant papillomvirus
- HSIL** – high grade squamous intraepithelial lesion, middelsvære til svære celleforandringer
- HTA** – Health Technology Assessment=MTV

højrisikokvinder – kvinder, som får foretaget kontrolprøve efter tidligere påviste celleforandringer eller efter behandling af forstadier og livmoderhalskræft

INAHTA – The International Network of Agencies for Health Technology Assessment

incidens – antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (oftest et år) i en afgrænset befolkning. »Incidens« i denne rapport: antal/procentdel af celleprøver med en bestemt cytologisk diagnose

inklusion – i biostatistik betyder det indlemmelse eller indrullering i (rekruttering til) en undersøgelse; i forbindelse med indrullering af patienter i et klinisk studie er inklusionskriterier de krav, som patienten må opfylde for at kunne deltage

inflammation – betændelse: et kompleks af processer som er organismens lokale reaktion på cellebeskadigelse

keglesnit – fjernelse af et kegleformet stykke væv fra livmoderhalsen

klinisk effektivitet – behandlingseffekt under daglig klinik (den kliniske effektivitet af en test måles ved testens sensitivitet og specificitet)

kohorte – en defineret gruppe individer med et fælles udgangspunkt, fx født inden for et givet tidsrum, som man følger gennem en afgrænset årrække mht. et eller andet forhold

kolposkopi – inspektion af skeden og den synlige del af livmoderhalsen ved hjælp af kolposkop (forstørrelsesapparat til brug ved kolposkopi)

Landsregister for Patologi (LRP) – Sundhedsstyrelsens Landsregister for Patologi blev oprettet i 1997 som supplement til anden sygdomsregistrering. Registeret indeholder oplysninger om undersøgelsesprocedurer og diagnoser vedrørende patologisk-anatomiske undersøgelser.

lavrisikokvinder – kvinder som deltager i screeningsprogram

LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion, lette celleforandringer

Markov-model – en statistisk model, hvor usikre hændelser, som fx udfaldet af en given behandling, modelleres som overgange mellem afgrænsede og veldefinerede sundhedsstadier

metaanalyse – sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder med det formål at skaffe sig et overblik. Udover den statistiske analyse adskiller metaanalysen sig fra den traditionelle oversigtsartikel ved, at dataindsamlingen bygger på en nøje udformet protokol, der har til hensigt at minimere bias; dvs. at de i metaanalysen citerede artikler udvælges efter gennemskuelige kriterier og ikke blot er et udtryk for eksempelvis forfatterens egne præferencer

mortalitet – dødelighed

negativ diagnose – prøver besvaret som normale

negativ prædiktiv værdi – ofte forkortet NPV. Angiver sandsynligheden for, at en person er rask, forudsat negativ test. Sammenlign med positiv prædiktiv værdi (PPV)

neoplasi – vævsnydannelse

NHS – National Health Service (England)

NHS-EED – National Health Service – Economic Evaluation Database (York, England)

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (England)

NOS – not otherwise specified, ikke nærmere beskrevet

objektglas – tynd glasplade anvendt som underlag for mikroskopiske præparater

omkostningseffektivitet – (også kaldet teknisk effektivitet) – den teknisk set bedste udnyttelse af givne ressourcer målt ved forholdet mellem effekt og omkostninger

Patologidatabanken – landsdækkende databank, oprettet på initiativ af Amtsrådsforeningen og H:S med tilslutning af alle landets patologiafdelinger. Herfra indrapporteres lovpligtige data til Sundhedsstyrelsens Landsregister for Patologi

pladeepitel – epitel hvor cellerne ud mod overfladen har form af tynde plader parallelle med overfladen

population – befolkning, bestand. Betegner i statistikken den verden af enkeltindivider, (genstande eller situationer) et studie siger noget om, altså den verden der ligger bag stikprøvens konkrete data

positiv diagnose – prøver besvaret som abnorme

positiv prædiktiv værdi – ofte forkortet PPV. Angiver sandsynligheden for, at en person er syg, forudsat positiv test. Sammenlign med negativ prædiktiv værdi (NPV)

PrepStain – produktnavn: system, der anvendes til præparation og farvning af celleprøver fra livmoderhalsen

primære studier – enkeltstående (kliniske) studier

prospektiv – fremadskuende

prædiktiv værdi – bruges om sandsynligheden for at et diagnostisk prøvesvar peger den rette vej: fx er den »prædiktive værdi« af et positivt (abnormt) svar lig sandsynligheden for at diagnosen er sandt – og ikke falsk positiv

prækankrøs – forstadium til kræft

prævalens – den brøkdel af en befolkning, der på et givet tidspunkt har lidelsen. Sammenlign med incidens

ratio – (tal)forhold: i streng forstand et forhold mellem to (ofte positive) størrelser af samme art, hvor ingen af dem er en del af den anden. I statistik og epidemiologi: ofte forholdet mellem to sandsynligheder.

retrospektiv – bagudskuende

review – sammenfatning af resultater fra flere uafhængige (kliniske) studier

rescreening – en kvalitetsproces, hvor en celleprøve undersøges igen, enten en del af prøven (rapid rescreening) eller hele prøven

screening – en undersøgelse af en i udgangspunktet rask gruppe personer, der har til formål at identificere personer med forstadier eller sygdomme på et tidligt stadie

sensitivitet – angiver sandsynligheden for at blive testet positiv, givet man er syg. Angiver hvor stor en andel syge, der fanges ved en given test/screening. Sammenlign med specificitet

SlideWizard – produktnavn: system til guidet mikroskopi

specificitet – angiver sandsynligheden for at blive testet negativ, forudsat man er rask. Sammenlign med sensitivitet

standardiseret incidens rate – incidensrate: antal nye tilfælde af en sygdom, opgjort (eller forventet) per persontid-i-risiko, såsom per 1000 personår

SurePath – produktnavn: system til væskebaseret teknik (VBT)

systematisk review – engelsk betegnelse for en systematisk oversigtsartikel – metaanalyse

ThinPrep – produktnavn: system til væskebaseret teknik (VBT)

ThinPrep Imaging System – produktnavn: system til guidet mikroskopi

TriPath – producent af VBT, system til automatisk screening og guidet mikroskopi

UST – udstrygnings- (smear) teknik

VBT – væskebaseret teknik

WHO – World Health Organisation, Verdenssundhedsorganisationen under FN (De Forenede Nationer)

1 Introduktion

1.1 Baggrund

I Danmark diagnosticeres ca. 400 kvinder med livmoderhalskræft årligt, og der dør knapt 200 kvinder om året af denne kræftsygdom. I 2000 var der 13 tilfælde per 100.000 kvinder i Danmark, som dermed er på niveau med Norge, men med en højere forekomst end Sverige og Finland (1). Den samlede fem års overlevelse er ca. 67%, svarende til niveauet i de øvrige nordiske lande.

Livmoderhalskræft forudgås af forstadier (celleforandringer). Hyppigheden af celleforandringer overstiger langt hyppigheden af livmoderhalskræft, som udtryk for at en stor del af de celleforandringer på livmoderhalsen, som diagnosticeres, ikke videreudvikles til kræft. For de lette celleforandringer drejer det sig om 1%, der videreudvikles, mens det for de svære forandringer drejer sig om 5-15% (2). Det er ikke muligt på baggrund af mikroskopiundersøgelsen af celle- og vævsprøver at forudsige hvilke forstadier, der med tiden vil udvikles til kræft, men opfølgning af kvinderne sammenholdes med ovenstående viden om forandringernes naturhistorie. De lette forandringer bliver oftest kontrolleret med en ny celleprøve, mens de sværere forandringer bliver behandlet med keglesnit.

I 1986 udsendte Sundhedsstyrelsen redegørelsen *Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft*. Redegørelsen anbefalede screening af alle kvinder i alderen 23-59 år hvert tredje år (3). Formålet var at diagnosticere forstadier til sygdommen ved regelmæssig undersøgelse af celler (smear) fra livmoderhalsen og dermed mulighed for at forhindre udvikling af livmoderhalskræft. I de følgende 10 år implementerede amterne screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i forskellige tempi (4). Siden midten af 1990'erne har alle amter indført systematisk screening mod livmoderhalskræft.

1.2 To teknikker til præparation og analyse af celleprøver fra livmoderhalsen

I Danmark anvendes to teknikker til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen. Dels i forbindelse med den systematiske screening for livmoderhalskræft, dels som kontrolprøve efter tidligere påviste celleforandringer, og som kontrolprøve efter behandling (3).

Udstrygnings- (smear) teknik (UST)
Væskebaseret teknik (VBT)

UST er den konventionelle teknik. Fokusering på de falsk negative og uegnede prøver samt overvejelser i retning af automatiseret screening har ført til udvikling af den væskebaserede teknik, som er en ny præpareringsmetode af den cervixcytologiske prøve.

I slutningen af 1990'erne gennemførtes de første pilotprojekter med VBT på Odense Universitetshospital (OUH), Randers Centralsygehus og Aalborg Sygehus. En spørgeskemaundersøgelse maj 2005 viser, at tre amter og Hovedstadens Sygehusfællesskab (H:S) alene anvender VBT, to amter anvender de to teknikker i en kombination og ni amter anvender fortsat UST.

Igennem en årrække har de to teknikker været til diskussion i de faglige kredse i Danmark. Diskussionen har primært foregået mellem tilhængere og modstandere af den nye VBT-teknik. Den internationale litteratur på området er ikke konklusiv i forhold til hvilken teknik, der er mest fordelagtig at anvende. Den internationale litteratur i form af MTV-rapporter og reviewartikler indeholder forskellige konklusioner baseret på stort set samme primære studier. Forskellige konklusioner kan forekomme, når de videnskabelige resultater tolkes ind i nationale kontekster.

Indtil 2002 konkluderede MTV-rapporter fra henholdsvis New Zealand og Australien, at der ikke var tilstrækkeligt belæg for at anbefale VBT frem for UST (5, 6). Dette ændrede sig i slutningen af

2003. Her fremkom de amerikanske og canadiske MTV-institutter med positive vurderinger af VBT (7, 8). Det engelske Nationale Institute for Clinical Excellence (NICE) anbefalede i 2003 VBT-teknikken ved en revision af retningslinjerne på området (9) og i 2004 opdaterede National Health Service Research and Development HTA Programme (NHS R&D HTA Programme) i England en tidligere rapport om effectiveness og cost-effectiveness af VBT-teknikken. På baggrund af modelanalyse konkluderede rapporten, at VBT-teknikken var et omkostningseffektivt alternativ til UST-teknikken (10).

Udviklingen på området og debatten i Danmark vedrørende de to teknikker samt de forskellige internationale vurderinger er anledningen til at vurdere de to teknikker i en dansk kontekst i form af en medicinsk teknologivurdering.

1.3 Besøgsrunde – en prævurdering før projektstart

I forberedelsesfasen til nærværende MTV-rapport blev der gennemført en besøgsrunde og telefoninterview med en række amter med forskellig tilgang til VBT og UST. Et varieret udsnit af amterne blev udvalgt i forhold til om de helt eller delvist havde indført VBT, om de anvendte VBT og UST i en kombination, eller om de udelukkende anvendte UST.

Besøgsrunden viste H:S'/amternes forskellige tilgang til de to teknikker til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen. Den viste et fagligt miljø, som var delt i spørgsmålet om VBT eller UST og en positiv tilkendegivelse af at få udarbejdet en MTV, der kan være med til at skabe klarhed på området.

Samtidig blev der fra flere sider påpeget en række forhold vedrørende befolkningsundersøgelsen, eksempelvis øget deltagelse i screeningsprogrammer, færre uegnede celleprøver og ensartet klassifikationssystem, som med fordel kunne forbedres for at skabe et mere optimalt og effektivt screeningsprogram mod livmoderhalskræft i Danmark.

1.4 Formål med MTV-rapporten

Formålet er at vurdere VBT i en sammenligning med UST og beskrive afledte konsekvenser ved anvendelsen af metoderne i en dansk kontekst; herunder vil de to teknikker blive perspektiveret i forhold til automatiseret screening og HPV-testning.

I MTV'en belyses, udover teknologien, de patientrelaterede, organisatoriske og økonomiske aspekter.

MTV'en udarbejdes som støtte til amternes/regionernes fremtidige planlægning på området.

Analysespørgsmål

Teknologi

Er der evidens for at VBT i sammenligning med UST har bedre effekt på:

- Den kliniske effektivitet bedømt ud fra sensitivitet og specificitet?
- Antallet af uegnede celleprøver?
- Antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer?

Patient

Hvilke mulige konsekvenser har det for kvinden ved skift i teknik fra UST til VBT, hvis der sker ændring i:

- Antallet af abnorme celleprøver
- Antallet af uegnede celleprøver
- Antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer

Økonomi

Er der evidens for at VBT i sammenligning med UST har bedre effekt på:

- Den sundhedsøkonomiske effektivitet bedømt ud fra omkostningsberegninger?
- Tid anvendt til præparering og mikroskopi af celleprøver?

Organisation

I organisationsafsnittet vurderes:

- En potentiel optimering af amternes organisering af screeningsprogrammerne
- Eventuelle andre teknikker til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen med betydning for valget mellem UST eller VBT
- Eventuelle lokale- og/eller personaleforhold på patologiafdelingerne med betydning for valget mellem UST eller VBT

1.5 Målgruppe

Rapporten henvender sig til nationale beslutningstagere samt amternes og de kommende regioners beslutningstagere, der skal tilrettelægge screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft. Herudover henvender rapporten sig til de faggrupper, som varetager og udfører screeningsprogrammer i amter og kommende regioner.

1.6 Metode

Analysen af teknologien blev baseret på allerede publicerede MTV-rapporter, review og primære studier. Litteratursøgning og -vurdering blev gennemført på baggrund af en i forvejen opstillet protokol.

Patientperspektivet er baseret på en kort sammenskrivning af viden og erfaringer om de mulige konsekvenser, det har for kvinder, når der anvendes VBT som erstatning for UST til præparation af celleprøver.

I forbindelse med den økonomiske analyse gennemførtes tidsstudier på patologiafdelinger på Aalborg Sygehus, Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital og Århus Sygehus. Analyse af økonomi- og organisationsaspekter blev baseret dels på litteratur og dels på data og registerudtræk indsamlet i forbindelse med denne vurdering. I forbindelse med den organisatoriske analyse gennemførtes en spørgeskemaundersøgelse vedrørende amternes organisering på området.

1.7 Projektorganisering

Nærværende rapport er resultatet af et CEMTV-projekt. CEMTV (Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering) har i projektperioden haft det overordnede ansvar for projektets gennemførelse og indhold.

CEMTV har anmodet MTV-enheden ved Århus Universitetshospital om at være projekt-udfører på nærværende rapport. MTV-enheden har i projektperioden været ansvarlig for projektets konkrete gennemførelse.

Til udarbejdelse af rapporten er nedsat en af CEMTV udpeget projektgruppe. CEMTV's sammensætning af projektgruppen er foretaget under hensyntagen til deltagernes faglige viden og baggrund, kendskab til/erfaring med de to anvendte cytologiske metoder til vurdering af celleprøver fra livmoderhalsen samt geografisk spredning. Eksempelvis blev der valgt to patologer fra afdelinger, som var interesserede i at indføre VBT, men som endnu ikke havde gjort det. Den ene havde derudover erfaring med VBT (TriPath), men er for nuværende ansat i en patologiafdeling, som ikke anvender VBT. Desuden blev udvalgt cytobioanalytikere fra en afdeling, som ikke havde planer om VBT og fra en afdeling, som anvender VBT (Cytoc).

1.7.1 Projektgruppen

Projektgruppen har bestået af:

- Ledende MTV-konsulent Mette Kjølby, projektledelse, MTV-enheden ved Århus Universitets-hospital
- MTV-konsulent Merete Bech, projektledelse, MTV-enheden ved Århus Universitetshospital
- Sundhedsøkonom Jakob Kjellberg, DSI – Institut for Sundhedsvæsen
- Overlæge Marianne Lidang, Patologisk Institut, Århus Sygehus
- Ledende overlæge Beth Bjerregaard, Patologiafdelingen, Amtssygehuset i Herlev
- Praktiserende læge, forskningsleder, adj. professor, Frede Olesen, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet
- Bioanalytikerunderviser Preben Sandahl, Patologisk Institut, Aalborg Sygehus
- Afdelingsbioanalytiker Anni Hjortebjerg, Patologisk Institut, Odense Universitetshospital
- Specialkonsulenter Helga Sigmund/Niels Würbler Hansen, CEMTV, Sundhedsstyrelsen

Der har været afholdt syv møder i projektgruppen.

1.7.2 Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af CEMTV. Referencegruppens opgave har bestået i fagligt at kommentere projektbeskrivelsen, et foreløbigt udkast samt det færdige udkast til rapporten. Referencegruppen har bestået af repræsentanter fra:

- Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)
Overlæge Jacob Chr. Lindegaard, Onkologisk Afdeling D, Århus Sygehus
- Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC)
Overlæge Jette Junge, Patologiafdelingen, Afsnit 134, Hvidovre Hospital
- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)
Overlæge Erik Søgaard Andersen, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aalborg Sygehus
- Dansk selskab for almen medicin (DSAM)
Praktiserende læge, forskningsleder, adj. professor, Frede Olesen, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet (har ligeledes fungeret som fagperson i projektgruppen)
- Sundhedsstyrelsen (SST)
Afdelingslæge Ulla Axelsen, Enhed for Planlægning
- Kræftens Bekæmpelse (KB)
Overlæge Iben Holten, Kræftens Bekæmpelse

Der har været afholdt to møder i referencegruppen og gennemført én skriftlig høringsrunde.

1.7.3 Konkurrerende interesser

Deltagere i projekt- og referencegruppen har udfyldt en deklaration om konkurrerende interesser.

1.8 Referencer

1

Kræftplan II. Sundhedsstyrelsens anbefalinger til forbedring af indsatsen på kræftområdet. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.

2

Östor AG. Natural history of intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12:186-192.

3

Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft. Redegørelse. Planlægnings- og Visitationsudvalget. Underudvalget vedrørende Livmoderhalskræftundersøgelse. København: Sundhedsstyrelsen, 1986.

4

Lynge E. Screening mod livmoderhalskræft, Ugeskr Læger 2002; 164:171-173.

5

Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices. NZHTA (New Zealand Health Technology Assessment Clearing House). New Zealand. Oktober 2000.

6

Fennessy P, Rauili A, Abdulwadud O, Petherick E, Bryan E, Harris C, Anderson J, Bulfone L, Harris A. Liquid based cytology for cervical screening. MSAC (Medical Service Committee). Australien. August 2002.

7

Goblirsch G, Madden J, Stephenson-McCole J, Kastner T, McGlennen R. Liquid-based cervical cytology. Technology Assessment Committee. USA. August 2003.

8

Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid-based cytology and human papillomavirus in cervical cancer screening. Canada Coordinating Office for Health Technology Assessment. Technology report no. 40. Canada November 2003.

9

Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. Technology Appraisal 69. England: National Institute of Clinical Excellence (NICE). 2003.

10

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. HTA (Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme). England. Maj 2004.

2 Teknologi

2.1 Beskrivelse af teknologi

Den cervixcytologiske prøve, Papanicolaou smear (Pap smear) blev beskrevet første gang af A. Babes i 1927 og publiceret i 1928 (1). Metoden blev populariseret af George N. Papanicolaou i 1941 (2, 3). Den baseres på en mikroskopiundersøgelse af udstrygning (smear) af celler fra livmoderhalsen. Metoden var den første, der blev indført til screening mod livmoderhalskræft og i 1986 blev den af Sundhedsstyrelsen anbefalet som den teknik, der skal anvendes ved screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft. Undersøgelsen er forebyggende og sigter mod at påvise prækankrøse forandringer (forstadier) inden cancerudvikling. Pap smear anvendes endvidere som kontrolprøve efter tidligere påviste lette celleforandringer og til kontrol efter behandling af forstadier og livmoderhalskræft.

Fokusering på de falsk negative og uegnede prøver samt overvejelser i retning af automatiseret screening har ført til udvikling af den væskebaserede teknik, som er en ny præpareringsmetode af den cervixcytologiske prøve. Der findes flere væskebaserede systemer, men især to præparationssystemer anvendes: ThinPrep (Cytyc) og SurePath/PrepStain (TriPath). Begge systemer er godkendte af Food and Drug Administration (FDA) i USA; ThinPrep i 1996 og SurePath/PrepStain i 1999.

2.1.1 Prøvetagning

Prøvetagningen fra livmoderhalsen foregår i forbindelse med en gynækologisk undersøgelse af kvinden. Prøven tages fra transformationszoneområdet (overgangszonen mellem ekto- og endocervix), hvor forstadier til kræft primært opstår.

Udstrygningsteknik

Ved udstrygningsteknik (UST) anbefales prøvetagningen udført med spatel til ektocervix og cytobørste til endocervix, hvor sidstnævnte pga. hurtigere udtørring tages til sidst. Materialet fra spatelen stryges jævnt i et tyndt lag over den ene halvdel af glasset, og cytobørsten udrulles i et tyndt lag med blød bevægelse for at undgå cellekvæstelse på den anden halvdel af glasset. Glasset med cellemateriale skal herefter straks fikseres for at undgå udtørring. Prøvetagningen kan også udføres med en kombibørste, hvor celler fra ektocervix og endocervix udtages i samme seance. Prøveglasset sendes sammen med rekvisition til en patologiafdeling eller et privat laboratorium.

Væskebaseret teknik

Ved den væskebaserede teknik (VBT) tages celleprøven ved ThinPrep med plastikspatel og cytobørste og ved SurePath/PrepStain med en plastikkombibørste, der udtager celler fra livmoderhalsen (endocervix og ektocervix) i samme seance. Materialet fra cytobørste og spatel rystes i beholder med metanolbaseret fikseringsvæske ved ThinPrep, mens børstehovedet skubbes ned i beholder med ethanolbaseret fikseringsvæske ved SurePath/PrepStain. Beholderen sendes sammen med rekvisition til en patologiafdeling.

2.1.2 Præparering

Det er især ved præparering af celleprøverne, at UST adskiller sig fra VBT. Figur 2.1 og tabel 2.1 sammenligner de to teknikker. Figur 2.1 viser til venstre UST-præparatglas med cellemateriale fra endocervix på den ene halvdel og cellemateriale fra ektocervix på den anden halvdel. Til højre ses del af VBT-præparatglas med cellematerialet fordelt på et cirkulært område.

Udstrygningsteknik

Celleprøverne farves efter Papanicolaou-metoden, hvorefter de undersøges i mikroskop af cytobioanalytiker og eventuelt patolog.

Væskebaseret teknik

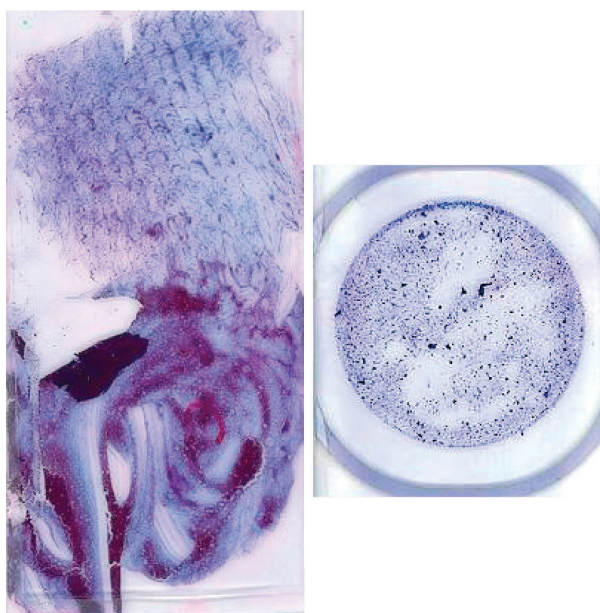
VBT (Cytoc)

Cytoc har to præpareringsmaskiner, ThinPrep 2000 som er halvautomatisk med fremstilling af én prøve ad gangen og ThinPrep 3000 som er fuldautomatisk med kapacitet til 80 prøver ad gangen. Dette system anvendes i Odense. Ved præpareringen rystes beholderne, hvorved slim og blod findes og materialet opblandes. Væsken suges herefter ved hjælp af undertryk gennem et filter med dannelse af et tyndt celleglag, der overføres til et objektglas som et 20 mm cirkulært område. Glasset maskinfarves nu efter modificeret Papanicolaou-metode og monteres med dækglas. Døgnproduktionen er ca. 320 prøver.

VBT (TriPath)

Ved denne teknik er der en initial proces i laboratoriet med coatning af glas, automatisk overførsel af prøvemateriale til centrifugerør, derefter centrifugering, overførsel til objektglas og farvning med en modificeret Papanicolaou-metode. Dette giver et færdigt præparat, hvor prøvematerialet har en diameter på 12 mm. Til sidst monteres med dækglas. Døgnproduktionen er ca. 240 prøver.

FIGUR 2.1 Præparatglas, som viser eksempler på celleprøver ved UST (tv) og VBT (th)



TABEL 2.1

Sammenligning af celleprøver fra livmoderhalsen ved UST og VBT

	UST	VBT
Økonomi til præparering	Billig teknik vedrørende utensilier	Dyr teknik vedrørende utensilier
Prøvens indhold	Celler fra cytobørste og spatel, der bliver udstrøget på glasset	Repræsentative celler fra alt prøvematerialet
Diagnostiske kriterier	Indeholder enkeltceller og cellegrupper	Indeholder enkeltceller og enkelte cellegrupper
Kvalitet af prøven (figur 2.1)	Varierende kvalitet afhængig af udstrykningsteknik Indeholder ofte blod og slim Kan være præget af udtørningsartefakt og autolyse	Ensartet kvalitet Minimeret indhold af blod og slim Cellerne velbevarede
Materiale på objektglas til diagnosticering (figur 2.1)	Mikroskopi af 100.000 – 250.000 celler fordelt på hele glasset	Mikroskopi af 50.000 – 75.000 celler fordelt på et centralt cirkulært område
Andre metoder	Intet restmateriale til anden undersøgelse (restmateriale fra cytobørste og spatel kan dog fremsendes i beholder med fikseringsvæske med henblik på HPV-test og immunfarvning) Immunfarvning af glasset muligt	Restmateriale til anden undersøgelse (HPV-test og immunfarvning) Mulighed for fremstilling af flere glas
Automatisk screening	Kan anvendes til automatisk screening	Kan anvendes til automatisk screening

2.1.3 Mikroskopi

Vurdering af en celleprøve er en kompleks procedure, der inkluderer en enkeltcelleklassifikation og en samlet fortolkning af celleprøven. En celleprøve ved UST indeholder mellem 100.000 til 250.000 celler og en celleprøve ved VBT indeholder mellem 50.000 til 75.000 celler. Ca. 90% af celleprøver-

ne i et screeningsprogram mod livmoderhalskræft er normale. Den resterende del er enten uegnede eller indeholder celleforandringer. Celleprøver, som diagnosticeres med forandringer, har et varierende antal abnorme celler; fra ganske få og op til talrige.

Den på verdensplan mest anvendte klassifikation af celleprøver fra livmoderhalsen er Bethesda-klassifikationen (4, 5). WHO (World Health Organization, classification of tumours) er en anden international anvendt klassifikation, som egentlig er en histologisk klassifikation af forstadier og tumorer, men da den oprindelige cytologiske WHO-klassifikation svarer til den histologiske opdaterede klassifikation, kunne danske patologer og bioanalytikere i 1999 blive enige om at anvende denne, hvilket fremgår af DSPAC's anbefalinger fra 2000 (<http://www.dspac.org/sider/publikationer/2004/cytologi.pdf>) (6). De fleste afdelinger bruger nu denne klassifikation (Tabel 2.2). Der er imidlertid stadig enkelte afdelinger, der benytter en anden klassifikation. WHO-klassifikationen kan direkte »oversættes« til Bethesda, men det omvendte er ikke muligt (Tabel 2.2). Vigtigheden af at anvende samme klassifikation har flere gange været til debat ved screeningsmøder afholdt af Kræftens Bekæmpelse. I dette forum er anbefalinger om at bruge den samme klassifikation blevet gentaget med den begrundelse, at en ensartet klassifikation er nødvendig, når der skal udføres sammenlignende undersøgelser i Danmark (som fx denne MTV-undersøgelse).

TABEL 2.2
Sammenligning af anvendt klassifikation

Forventet histologi	Ukendt	Normal	Reaktivt/dysplastisk/ neoplastisk	Kondylom/let dysplasi	Moderat dysplasi	Svær dysplasi/CIS	Karcinom
Forventet cytologi							
WHO-anbefalet terminologi i Danmark	Uegnet	Normale celler	Atypiske celler (pladeepitel), uvisst om benign forandring eller dysplasi/neoplas	Koilocytose*/let dysplasi (CIN I)	Moderat dysplasi (CIN II)	Svær dysplasi/CIS (CIN III)	Karcinom
Bethesda	Uegnet	Within normal limits	ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)	Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL*)	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)		Carcinoma
Anden anvendt terminologi i Danmark	Uegnet	Normale celler/ Ingen malignitets-suspekterede celler	Atypiske celler		Malignitetssuspekterede celler		

* Koilocytose/kondylomatøs atypi: cellulære forandringer tydende på humant papillomvirus (HPV) inkluderes i CIN I og i LSIL.

2.2 Materiale og metoder

Teknologien blev bedømt ud fra tilgængelig litteratur om emnet i MTV-rapporter, reviewartikler og primærartikler. Alle engelsksprogede MTV-rapporter udgivet i år 2000 eller senere, hvori der indgik en sammenligning af den kliniske effektivitet af UST sammenlignet med VBT blev inkluderet. Søgeprofilen i de to senest udgivne MTV-rapporter fra Canada (2003) og fra England (2004) blev bedømt. De blev fundet acceptable og blev herefter anvendt til at søge nyere review- og primærartikler om emnet. Der blev søgt i perioden januar 2002 til marts 2005.

2.2.1 Udvælgelse af litteratur

Litteraturen skulle omhandle problematikken »sammenligning af UST og VBT til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen«. Litteratur blev medtaget, hvis den var engelsk- eller dansksproget.

MTV-rapporter blev medtaget, hvis de var publiceret i år 2000 eller senere. Reviewartikler fra litteratursøgningen og/eller refereret i MTV-rapporterne og publiceret i år 2000 eller senere blev medtaget.

Primærartikler fra litteratursøgningen, refereret i MTV-rapporterne og/eller reviewartiklerne publiceret i år 1996 (året for første FDA-godkendelse af det væskebaserede system) eller senere blev medtaget. Alle danske publikationer, også abstracts og personlig kommunikation publiceret i 1996 eller senere, blev medtaget.

Litteratursøgningen resulterede i fem MTV-rapporter, otte reviewartikler og 1852 primærartikler. Abstracts fra alle primærartikler blev uafhængigt gennemgået af projektgruppens patologer. 82 artikler blev udvalgt til gennemlæsning af selve artiklen. Heraf omhandlede 63 problematikken »sammenligning af UST og VBT til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen«. 57 var udenlandske artikler og seks var artikler, abstracts og opgørelser fra Danmark.

De 63 primærartikler blev herefter vurderet ud fra om de indeholdt beskrivelse af:

- Væskebaseret teknik
- Testpopulation
- Studiedesign
- Verifikation af den cytologiske diagnose
- Blindet undersøgelse
- Industriinvolvering

Væskebaseret teknik

Kun publikationer, som omhandlede de FDA-godkendte metoder ThinPrep og SurePath/PrepStain blev inkluderet.

Testpopulation

Der findes overordnet to populationstyper, som får taget celleprøver fra livmoderhalsen, 1) kvinder, som deltager i et screeningsprogram og 2) kvinder, som får foretaget kontrolprøve efter tidligere påviste celleforandringer eller efter behandling af forstadier og livmoderhalskræft. I den første gruppe (lavrisiko) vil der være mange normale celleprøver (negative), mens der i den anden gruppe (højrisiko) vil være flere abnorme celleprøver (positive). Når man skal teste ny teknologi er det nødvendigt med et vist antal positive celleprøver. Dette opnås hurtigst i den situation, hvor der er større sandsynlighed for dette, og derfor kan ny teknologi hurtigst testes hos kvinder i højrisikogrupper. Dette er dog ikke optimalt, hvis teknikken senere skal anvendes i et screeningsprogram (lavrisiko). Hvis ikke der i testpopulationen er samme fordeling af positive og negative celleprøver som i den population, hvor teknikken senere skal anvendes, giver det en bias i beregning af sensitivitet og specificitet. Kun publikationer med overvægt af en screeningspopulation blev inkluderet.

Studiedesign

Det mest ideelle studiedesign er en tilfældig udvælgelse af kvinder til enten den ene eller den anden test. De mest almindelige design er »split-sample«, hvor den samme kvinde får foretaget begge undersøgelser ved samme prøvetagning eller »direct-to-vial«, hvor man sammenligner forskellige populationer af kvinder.

Split-sample

Ved split-sample-design får kvinden taget en celleprøve med spatel og/eller børste. Der bliver af dette materiale først fremstillet en celleprøve ved UST, hvorefter restmateriale fra spatel og/eller børsten bliver overført til en beholder med fikseringsvæske, hvorfra der bliver fremstillet en celleprøve ved VBT.

Kritikken af dette studiedesign går på, at der først fremstilles en celleprøve ved UST, mens fremstilling af celleprøven til VBT baseres på restmaterialet med teoretisk mulighed for selektion af diagnostisk materiale. Som kritikpunkt af split-sample-studier nævnes også, at der ved ikke blindet undersøgelse vil være mere fokus på den »nye« VBT, mens UST »blot« er rutine.

Direct-to-vial

Ved direct-to-vial-design sammenlignes forskellige grupper af kvinder. Der er her forskellige muligheder for design:

- Kvinder i samme population får blindet foretaget enten den ene eller den anden undersøgelse. Dette er det ideelle randomiserede design.

- Kvinder i samme population får på forskellige tidspunkter foretaget enten den ene eller den anden undersøgelse. Dette design er i de senere publikationer det mest anvendte. Man bruger her historiske data, og sammenligner efter at den nye test er indført i den samme population af kvinder.
- Kvinder fra forskellige populationer får udført enten den ene eller den anden test i samme eller forskelligt tidsinterval.

De to sidste design kræver et stort antal kvinder i undersøgelsen for at forskelle i diagnosefordeling ikke skal influere på resultatet.

Verifikation af den cytologiske diagnose

De cytologiske diagnoser kan verificeres på forskellig måde:

- Ny cytologisk prøve, helst ved en anden teknik (UST kontra VBT)
- Kolposkopi og biopsi, hvis kolposkopien ikke er normal
- Computerstyret mikroskopi
- Undersøgelse for humant papillomvirus
- Rescreening af den cytologiske prøve og eventuel cytologisk konsensusdiagnose

Der er bred enighed om, at positive cytologiske diagnoser skal verificeres, mens der er delte meninger om nødvendigheden af verifikation af negative cytologiske diagnoser. Det er ikke muligt at udregne sensitivitet og specificitet, hvis ikke både de positive og negative (normale) cytologiske diagnoser verificeres. Der kan imidlertid være etiske problemer ved at skulle verificere de negative cytologiske diagnoser ved biopsi. Hvis kun en delmængde af både positive og negative cytologiske diagnoser verificeres, kan man udregne et estimat for sensitivitet og specificitet ved at ekstrapolere til hele populationen.

For i det mindste at kunne udregne et estimat for sensitivitet og specificitet blev kun medtaget primære artikler, hvor der var verifikation af mindst 30% af positive cytologiske diagnoser og af mindst 10% af de negative cytologiske diagnoser. I split-sample-studier blev celleprøver, som var negative ved både UST og VBT accepteret som negative, idet VBT blev opfattet som test af UST og omvendt.

Blindet undersøgelse

De medarbejdere, der mikroskoperer celleprøverne, bør ikke have kendskab til kvindens sygehistorie eller resultatet af den undersøgelse, der skal sammenlignes med. Ideelt skal mikroskopi foregå, uden at den der mikroskoperer ved, at det drejer sig om et projekt. Denne situation kan dog kun sjældent være opfyldt.

Verifikation af de cytologiske diagnoser skal ideelt blindes, dvs. at den endelige histologiske diagnose skal stilles uden kendskab til den cytologiske diagnose. Der kan være forskellige opfattelser af dette, men den gyldne standard er dobbeltblindede, randomiserede forsøg. Især ved brug af historiske data er disse betingelser sjældent opfyldt.

Publikationer blev accepteret til at indgå, også selv om hverken mikroskopi eller verifikation var blindet.

Industriinvolvering

Mange forskere er involveret i udvikling af de teknologier, som skal testes. Desuden kan forskning være finansieret af de firmaer, som fremstiller de teknologier, som skal testes. Der er stor risiko for, at dette ikke giver et pålideligt billede af den nye teknologi. Imidlertid eksisterer der næsten ikke artikler, der ikke på den ene eller den anden måde har industriinvolvering. Publikationer blev accepteret til at indgå, også selv om der var industriinvolvering.

2.2.2 Bedømmelse af litteratur

Ved gennemgang af litteraturen blev resultaterne vedrørende følgende emner noteret:

- Den kliniske effektivitet bedømt ud fra udregning af sensitivitet og specificitet
- Effekt på antallet af uegnede celleprøver
- Effekt på antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer

Sensitivitet og specificitet

Når man skal vurdere den kliniske effektivitet af en test gøres det ofte ved at bestemme testens diagnostiske sensitivitet og specificitet eller positive prædiktive værdi og negative prædiktive værdi (tabel 2.3) (7-9).

Den diagnostiske sensitivitet angiver andelen af syge kvinder, hvor man finder en positiv test. Den udregnes som sandt positive diagnoser divideret med summen af sandt positive diagnoser og falsk negative diagnoser: Sensitivitet: $a/a+c$.

Den diagnostiske specificitet angiver andelen af raske kvinder, hvor man finder en negativ test. Den udregnes som sandt negative diagnoser divideret med summen af sandt negative diagnoser og falsk positive diagnoser: Specificitet: $d/b+d$.

Den positive prædiktive værdi angiver andelen af syge kvinder, hvis testen er positiv. Den udregnes som sandt positive diagnoser divideret med summen sandt positive diagnoser og falsk positive diagnoser: PPV: $a/a+b$.

Den negative prædiktive værdi angiver andelen af raske kvinder, hvis testen er negativ. Den udregnes som sandt negative diagnoser divideret med summen af sandt negative diagnoser og falsk negative diagnoser: NPV: $c/c+d$.

TABEL 2.3

Sammenhæng mellem testresultat og sygdom

Testresultat	Status for sygdom		
	Syg	Rask	
Positivt	Sandt positive (a)	Falsk positive (b)	Totalt positive test (a+b)
Negativt	Falsk negative (c)	Sandt negative (d)	Totalt negative test (c+d)
	Totalt syge (a+c)	Totalt raske (b+d)	Samlet antal

Det er nødvendigt at kende antallet af syge i testpopulationen for at kunne udregne sensitiviteten og at kende antallet af raske i testpopulationen for at kunne udregne specificitet. For at finde disse tal er det nødvendigt at verificere både de positive og de negative testresultater. Hvis kun en delmængde af testresultater verificeres, er det nødvendigt at foretage en ekstrapolation fra delmængden af verificerede diagnoser til hele testpopulationen, idet man forudsætter at alle kvinder med samme testresultat har samme sandsynlighed for en endelig diagnose (10, 11). Derudover skal fordelingen af syge og raske kvinder svare til fordelingen i den population man senere vil anvende testen på.

Ved gennemgang af MTV-rapporter og reviewartikler blev konklusioner vedrørende udregning af sensitivitet og specificitet noteret og grundlaget for konklusionerne bedømt. Primærartikler blev gennemgået ud fra, om det var muligt at udregne sensitivitet og specificitet ud fra de ovenfor beskrevne principper. Da hovedparten af den gennemgåede litteratur benytter Bethesda-klassifikation, var det nødvendigt at bruge denne ved de sammenlignende opgørelser. Hvis WHO-klassifikationen blev brugt, blev resultaterne oversat til Bethesda (tabel 2.2).

Uegnede celleprøver

Celleprøver kan være uegnede af forskellige årsager. Kriterier for celleprøvers egnethed har både herhjemme og internationalt været genstand for store diskussioner. Der har dog aldrig været uenighed om

hvilke celleprøver, der skal kaldes uegnede pga. teknisk dårlig kvalitet (blod, inflammation, udtørring), i en sådan grad, at man ikke kan vurdere cellerne. Derimod har spørgsmålet om hvorvidt celleprøver uden indhold af endocervikale celler fra transformationszonen skulle kaldes uegnede, været genstand for vedvarende usikkerhed og diskussion. At der er en vis interobservatorvariation med hensyn til påvisning af endocervikale celler gør ikke problemet mindre. Internationalt blev problemstillingen ikke »håndteret« i WHO-klassifikationen, men derimod i Bethesda 1991-anbefalinger på den måde, at celleprøver uden endocervikale celler (mindre end to grupper af mindst fem velbevarede endocervikale celler) skulle kaldes egnede, men begrænset af manglende endocervikale celler (4). Dette prøvesvar var vanskeligt for klinikerne at håndtere og i 2001 blev disse anbefalinger ændret til at celleprøver uden endocervikale celler skulle kaldes egnede prøver (5). I besvarelsen skulle det dog fremgå at der ikke var endocervikale celler i prøven, hvorefter det blev op til en klinisk vurdering, om prøven skulle tages om. Da kravene til endocervikal komponent også skulle være gældende for VBT ændredes disse, således at der fortsat kræves 10 endocervikale velbevarede celler, men ikke nødvendigvis arrangeret i grupper. Herhjemme resulterede diskussionerne om egnethed i nogle anbefalinger, som ikke er identiske med, men som følger Bethesda-kriterierne et stykke hen ad vejen. De er angivet på DSPAC's hjemmeside <http://www.dspac.org/sider/publikationer/2004/cytologi.pdf>).

Ifølge DSPAC's retningslinjer skal en celleprøve kaldes uegnet i følgende situationer:

- For sparsomt materiale
- Teknisk dårligt, fx tykt udstroget præparat, præget af fikseringsartefakt eller eksplodingscreme
- For betændelsespræget
- For blodigt
- For autolyseret (udtøringsartefakter)
- Ingen eller for få celler fra ekto-/endocervix (for få endocervikale celler, for få pladeepitelceller)*

* disse prøver skal kaldes uegnede i følgende situationer: når det er første og/eller anden celleprøve, når det er kontrol-/opfølgingsprøve, når foregående prøve også var uden endocervikale celler, og når det drejer sig om diagnostiske (indikations-) celleprøver.

Det fremgår af afsnittet om organisation, at der stadig herhjemme er stor variation i andelen af uegnede celleprøver på forskellige patologi-afdelinger. Afdelinger med lav uegnethedsprocent klassificerer »kun« prøver som uegnede, når de er teknisk dårlige på grund af blod, inflammation og udtørring. Afdelinger, der benytter DSPAC's kriterier (klassificerer prøver uden endocervikale celler i visse situationer som uegnede) har formentlig en lidt højere uegnethedsprocent. Endelig vil afdelinger, der klassificerer prøver uden endocervikale celler som uegnede i alle tilfælde have den højeste uegnethedsprocent. Forskellen kunne måske udlignes ved at alle afdelinger anvendte de samme kriterier.

Ved gennemgang af MTV-rapporter, review- og primærartikler blev det noteret, om antallet af *uegnede celleprøver* ved de to teknikker blev vurderet.

Celleprøver med atypiske, uklare forandringer

Ved undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen vil det i hovedparten af prøverne være muligt at give en diagnose, der fortæller, om kvinden har normalt cellefund, om der er tegn på infektion med humant papillomvirus (HPV) og/eller forstadier til kræft. Imidlertid er det i ca. 2% af celleprøverne ikke muligt at stille en eksakt diagnose, og diagnosen bliver: atypiske celler. Dette svar betyder, at det ikke kan afgøres, om der er tale om godartede, reaktive forandringer eller forstadier til kræft. Der kan være forskellige årsager til dette usikre og uønskede prøvesvar: vanskelige diagnostiserbare forandringer, tætte cellegrupper, små celler, svær betændelse, begrænset diagnostisk materiale eller dårlig prøve kvalitet.

Ved gennemgang af MTV-rapporter, review- og primærartikler blev det noteret, om antallet af *celleprøver med atypiske celler* ved de to teknikker blev vurderet.

2.3 Resultater vedrørende MTV-rapporter

Der blev i alt fundet fem MTV-rapporter fra følgende lande

- New Zealand. Oktober 2000 (12)
- Australien. August 2002 (13)
- USA. August 2003 (14)
- Canada. November 2003 (15)
- England. Maj 2004 (16)

New Zealand Health Technology Assessment Clearing House. Oktober 2000 (12)

Litteratursøgning blev foretaget i perioden januar 1997 til maj 2000. Der indgik fire MTV-rapporter, en fra Australien og tre fra USA, og seks reviewartikler. Alle var udvalgt efter det kriterium, at de var engelsksprogede. Desuden 13 primærartikler som blev udvalgt, hvis der var 1) sammenligning af UST og VBT, 2) der indgik en population af kvinder i screeningsprogram og 3) verifikation af en del af diagnoserne ved konsensuscytologi, biopsi og/eller kolposkopi.

Rapporten nævnte ikke incidens og mortalitet af livmoderhalskræft i New Zealand. I New Zealand findes der et nationalt screeningsprogram, hvor kvinder mellem 20 og 69 år screenes hvert tredje år.

Rapporten gennemgik litteraturen for resultater vedrørende sensitivitet og specificitet samt økonomisk effektivitet ved indførelse af VBT for diagnosen HSIL og værre forandringer (HSIL+). Automatisk screening blev også undersøgt.

Konklusionen var, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST, og der blev anbefalet yderligere studier med referencestandard. Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver, prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

Australien. Medical Service Committee. August 2002 (13)

Litteratursøgning blev foretaget i perioden januar 2000 til april 2002. Der indgik to MTV-rapporter, en fra Australien og en fra New Zealand, og fire reviewartikler. Alle var udvalgt efter det kriterium, at de var engelsksprogede. Desuden syv primærartikler, som blev udvalgt, hvis der var 1) sammenligning af UST og VBT og 2) der indgik en population af kvinder i screeningsprogram.

I Australien blev der i 1998 diagnosticeret 868 tilfælde af livmoderhalskræft (8,6/100.000 kvinder, standardiseret incidensrate), og der var 269 dødsfald på grund af livmoderhalskræft. I Australien findes der et nationalt program, hvor kvinder mellem 18 og 70 år screenes hvert andet år.

Rapporten gennemgik litteraturen for resultater vedrørende sensitivitet og specificitet samt økonomisk effektivitet for diagnosen HSIL+.

Konklusionen var, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST, og der blev anbefalet yderligere studier med referencestandard. Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver, prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

USA. Technology Assessment Committee. August 2003 (14)

Periode for litteratursøgning var ikke angivet, blot var det den nyeste litteratur. Der indgik ingen MTV-rapporter, men seks reviewartikler og otte primærartikler. Udvælgelseskriterier var ikke angivet.

Rapporten nævnte ikke incidens og mortalitet af livmoderhalskræft i USA. Der findes intet nationalt screeningsprogram i USA, men mange kvinder screenes hvert år.

Rapporten gennemgik litteraturen for resultater vedrørende sensitivitet og specificitet for diagnosen LSIL eller værre forandringer (LSIL+). Desuden undersøgtes effekten på antallet af uegnede celleprøver og celleprøver med atypiske forandringer.

Konklusionen var, at der fandtes en stigning i sensitivitet på 12% for diagnosen LSIL+ ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST. Desuden fandtes en reduktion i antallet af uegnede celleprøver og en reduktion i antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer. Specificitet var ens ved de to teknikker. Det blev angivet, at VBT er en mulighed i stedet for UST ved præparation af celleprøver fra livmoderhalsen. Effekt vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

Canada Coordination Office for Health. November 2003 (15)

Litteratursøgning blev foretaget i perioden januar 1997 til juli 2003. Der indgik MTV-rapport fra Canada, men ingen reviewartikler. Desuden 13 primærartikler, som var udvalgt, hvis der var 1) sammenligning af UST og VBT og 2) der indgik en population af kvinder i screeningsprogram.

I Canada blev der i 2003 diagnosticeret 1.400 tilfælde af livmoderhalskræft (8/100.000 kvinder, standardiseret incidensrate) og der var 420 dødsfald på grund af livmoderhalskræft. I Canada findes der ikke et screeningsprogram på nationalt niveau.

Rapporten gennemgik litteraturen for resultater vedrørende sensitivitet og specificitet for diagnosen LSIL+. Desuden undersøgtes effekten på antallet af uegnede celleprøver. HPV-testning blev også vurderet.

Konklusionen var, at der fandtes en stigning i sensitivitet på 11% for LSIL+ ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST og at screening for livmoderhalskræft hvert tredje år ved anvendelse af VBT er økonomisk effektiv sammenlignet med UST. Der var ingen ændring i specificiteten. Antallet af uegnede celleprøver blev reduceret med 34%.

Effekt vedrørende antallet af prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

England. Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme. Maj 2004 (16)

Litteratursøgning blev foretaget i perioden januar 1997 til december 2002. Der indgik fem MTV-rapporter fra henholdsvis Canada, Australien, USA, England og New Zealand. Udvalgelseskriterier var ikke oplyst. Desuden 13 primærartikler, som var udvalgt, hvis der var 1) sammenligning af UST og VBT og 2) sensitivitet og specificitet kunne udregnes.

I England var den standardiserede incidensrate for livmoderhalskræft i 1997, 9/100.000 kvinder og mortaliteten 3,7/100.000 kvinder. I England findes der et nationalt program, hvor kvinder mellem 20 og 64 år screenes hvert tredje-femte år.

Rapporten gennemgik litteraturen for resultater vedrørende sensitivitet og specificitet for diagnosen LSIL+.

Konklusionen var, at der fandtes en 12% stigning i sensitivitet for LSIL+ ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST og at økonomiske beregninger tyder på, at VBT er økonomisk effektiv sammenlignet med UST. I de økonomiske beregninger er kalkuleret med en sensitivitetsstigning for CIN I og II på 8,4% og for CIN III på 4%. Der var ingen ændring i specificiteten. Antallet af uegnede celleprøver blev reduceret og tid anvendt til mikroskopi af celleprøverne blev nedsat. Effekt vedrørende antallet af prøver med atypiske celler blev ikke omtalt.

Delresultater af den engelske MTV-rapport blev offentliggjort i 2003. På grundlag af disse oplysninger og et engelsk pilotstudie anbefalede National Institut for Clinical Excellence (NICE) i 2003, at

man i England anvendte VBT, som præparationsmetode. Anbefalingen var begrundet i, at der var en mulighed for øget sensitivitet ved anvendelse af VBT i stedet for UST, at der blev fundet færre uegnede celleprøver og at mikroskopi af VBT celleprøver var mindre personaleressourcekrævende. Der blev gjort rede for de øgede omkostninger til utensilier ved VBT. Det blev desuden anbefalet, at der blev foretaget sammenlignende undersøgelser af de to VBT-teknikker fra Cytoc og TriPath, og at automatiseret teknologi til analyse af celleprøver fra livmoderhalsen blev evalueret (17).

Konklusion af MTV-rapporter

Der blev i perioden 2000-2004 fundet fem engelsksprogede MTV-rapporter, som vurderede den kliniske effektivitet af UST sammenlignet med VBT til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen.

I tre af rapporterne (USA, Canada, England) fandt man en stigning af sensitiviteten for diagnosen LSIL+ på 11-12%, mens det var tvivlsomt, om der var en stigning i sensitivitet for HSIL+. Specificiteten blev vurderet som værende den samme for UST og VBT. I to af rapporterne (New Zealand, Australien) blev der fokuseret på den kliniske effekt af en stigning i incidens af HSIL+. Det fandt man ikke, og i disse rapporter konkluderede man, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST, og der blev anbefalet yderligere studier med referencestandard.

Hovedkonklusionerne i MTV-rapporterne afhang således af, om der anvendtes LSIL+ eller HSIL+ som tærskel for klinisk effekt. De rapporter, som anvender HSIL+ konkluderede, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST, og der blev anbefalet yderligere studier med referencestandard, mens man i de rapporter, som anvender LSIL+ som tærskel, konkluderede at VBT er et muligt alternativ til UST.

Tre af de fem MTV-rapporter (USA, Canada, England) konkluderede, at antallet af uegnede prøver reduceres ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST, svarende til ca. 1/3. Fire af MTV-rapporterne har ikke vurderet antallet af atypiske celler, men i USA-rapporten fandt man reduktion i antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer. I den engelske MTV fandt man endvidere reduktion af tid anvendt til mikroskopi ved VBT, hvilket ikke er undersøgt i de fire øvrige rapporter.

I flere af MTV-rapporterne blev det nævnt, at der ikke var tilstrækkelig primærlitteratur med referencestandarder for de cytologiske diagnoser i form af tilstrækkelig og blindet verifikation af positive såvel som negative cytologiske diagnoser. Det betød, at beregninger af sensitivitet og specificitet blev meget usikre. Samtidig blev det understreget, at der manglede randomiserede studier.

I flere af MTV-rapporterne blev det pointeret, hvor vigtigt det er at se resultaterne fra litteraturen i sammenhæng med screeningsprogrammerne og forekomst af livmoderhalskræft i det land, hvor metoden skal anvendes.

2.4 Resultater vedrørende reviewartikler

Der blev fundet otte reviewartikler, to af artiklerne måtte udgå, da de ikke opfyldte inklusionskriterierne (18, 19) og seks reviewartikler indgik i undersøgelsen (20-25).

- USA. fire artikler. En fra 2000, to fra 2001, en fra 2003
- England. En artikel fra 2002
- Holland. En artikel fra 2003

K. Nanda et al. 2000 (USA) (20)

UST, VBT (Cytoc) og automatisk screening blev beskrevet.

Litteratursøgning blev foretaget i perioden 1996 til oktober 1999. Artikler blev medtaget, hvis følgende var opfyldt 1) sammenligning af UST og VBT 2) verifikation ved konsensuscytologi, biopsi og/eller kolposkopisk followup på mindst 50% og 3) sensitivitet og specificitet kunne beregnes. TriPath-studier blev ikke medtaget, da den metode endnu ikke var FDA-godkendt i USA.

Der blev udvalgt 26 artikler til nærmere gennemgang, heraf opfyldte tre delvist de opstillede kriterier. Beregningerne var dog usikre, da der var utilstrækkelig verifikation af de cytologiske diagnoser i to af artiklerne.

Konklusionen var, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST, og der blev anbefalet yderligere studier med referencestandard. Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver, prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

K. E. Hartmann et al. 2001 (USA) (21)

UST, VBT (Cytoc og TriPath) og autoscreening blev beskrevet.

Litteratursøgning blev foretaget i perioden 1995 til marts 2001. Artikler blev medtaget, hvis følgende var opfyldt 1) sammenligning af UST og VBT, 2) screeningspopulation, 3) biopsi og/eller kolposkopisk followup 4) verifikation indenfor tre måneder og 5) mulighed for at opstille en 2×2 tabel til beregning af sensitivitet og specificitet.

Der blev udvalgt 25 artikler til nærmere gennemgang. Ingen artikler opfyldte de opstillede kriterier, men tre artikler opfyldte kriterierne delvist. Beregningerne var dog usikre, da der var utilstrækkelig verifikation af de cytologiske diagnoser i to af de tre af artiklerne.

Konklusionen var, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST. Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver, prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

S. M. Sulik et al 2001 (USA) (22)

UST og VBT (Cytoc og TriPath) blev beskrevet.

Litteratursøgning blev foretaget i perioden 1985 til 1999. Artikler blev medtaget, hvis følgende var opfyldt 1) sammenligning af UST og VBT, 2) verifikation ved biopsi og/eller kolposkopisk followup på HSIL+ på mindst 50% og 3) kolposkopi på tilfældigt udvalgte med normal cytologi eller rescreening af normale prøver. Der blev udvalgt 62 artikler til nærmere gennemgang, heraf kunne 52 artikler delvist opfylde de opstillede kriterier. De 52 artikler blev herefter kvalitetsscoret. 13 artikler blev udvalgt til at indgå i bedømmelse af antallet af uegnede prøver og fem artikler blev udvalgt til bedømmelse af sensitivitet og specificitet.

I reviewartiklen fandt man for LSIL+ en stigning i sensitivitet på 11% og nedsat specificitet på 4%. Beregningerne var dog usikre, da tre af de fem artikler omhandlede højrisikopopulationer, og der desuden var utilstrækkelig verifikation af de cytologiske diagnoser i én artikel.

Konklusionen var, at der i en velscreenet lavrisikopopulation med høj dækningsgrad ikke er grund til at erstatte UST med VBT, idet der var risiko for flere falsk positive og dermed øgede omkostninger. VBT kunne måske øge sensitiviteten i højrisikopopulation. Der fandtes ikke signifikant forskel i antallet af uegnede prøver ved de to teknikker. Effekt vedrørende antallet af prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

R. P. Moseley et al. 2002 (England) (23)

UST, VBT (Cytoc og TriPath) og autoscreening blev beskrevet.

Litteratursøgning blev foretaget i perioden 1990 til 2001. Artikler blev medtaget, hvis følgende var opfyldt 1) >1.000 cases, 2) resultaterne kunne »oversættes« til engelsk terminologi, og 3) der var data om både plade- og cylinderepitelforandringer.

Der blev udvalgt 100 artikler til nærmere gennemgang, heraf opfyldte 26 artikler de opstillede kriterier. Man fandt en stigning i incidens i de 14 split-sample-studier på 0,9% for LSIL+ og 0,1% for HSIL+ og i de 12 direct-to-vial-undersøgelser på 0,5% for LSIL+ og 0,3% for HSIL+. Sensitivitet og specificitet blev ikke beregnet, da der i ingen af de indgåede artikler var tilstrækkelig verifikation af de cytologiske diagnoser.

Konklusionen var, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST. Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver, prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

O. Ablafia et al. 2003 (USA) (24)

UST og VBT (Cytoc) blev beskrevet.

Litteratursøgning blev foretaget i perioden januar 1990 til september 2002. Artikler blev medtaget, hvis følgende var opfyldt 1) sammenligning af VBT og UST.

Der blev udvalgt 47 artikler til nærmere gennemgang, heraf opfyldte 24 de opstillede kriterier, og det blev bedømt, at 10 artikler kunne indgå i en bedømmelse af sensitivitet og specificitet. Beregningerne var dog usikre, da der var utilstrækkelig verifikation af de cytologiske diagnoser. Man fandt en gennemsnitlig stigning i sensitivitet på 8% og i specificitet på 7% for LSIL+ ved at indføre VBT. Der var dog store forskelle i studierne. I fem af studierne var sensitiviteten således højest ved VBT og i tre studier var den højest ved UST.

Konklusionen var, at der påvistes en stigning i sensitivitet for LSIL+ ved at indføre VBT. Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver, prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

P. J. J. M. Klinkhamer et al 2003 (Holland) (25)

UST og VBT (Cytoc og TriPath) blev beskrevet.

Litteratursøgning blev foretaget i perioden 1995 til april 2000. Artikler blev medtaget, hvis følgende var opfyldt 1) sammenligning af VBT og UST, 2) screeningspopulation, 3) verifikation ved konsensuscytologi, cytologisk followup, biopsi og/eller kolposkopisk followup og 4) sensitivitet og specificitet kunne beregnes.

Der blev udvalgt 60 artikler til nærmere gennemgang, heraf opfyldte 10 artikler delvist de opstillede kriterier. I nogle studier fandt man et fald i antal cytologiske diagnoser for LSIL+ og HSIL+ ved anvendelse af VBT i forhold til UST, i andre studier var antallet det samme, eller der fandtes en stigning. I et studie blev det bedømt muligt at udregne sensitivitet og specificitet, og man fandt her en stigning i sensitivitet for LSIL på 7,9% og for HSIL på 4,8% og en nedsat specificitet for LSIL på 1,1% og for HSIL på 4,6%.

Konklusionen var, at der var utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme VBT i sammenligning med UST. Der fandtes en stigning i antallet af prøver med atypiske celler på fra 0,29% til 1,32%. Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke omtalt.

Konklusion af reviewartikler

I fem ud af de seks reviewartikler fra perioden 2000-2003 blev det konkluderet, at der ikke var tilstrækkeligt videnskabeligt belæg for at sige, at indførelse af VBT til erstatning af UST til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen vil betyde en stigning i den kliniske effektivitet (20-23, 25). I én (USA) af de fem artikler blev det nævnt, at der kan være en gevinst ved at indføre VBT i en højrisikopopulation (22). I den sjette af artiklerne var konklusionen, at der er en stigning i sensitivitet for LSIL+ (24). Effekt vedrørende antallet af uegnede prøver, prøver med atypiske celler eller forhold vedrørende tid til præparering og mikroskopi blev ikke systematisk vurderet i reviewartiklerne.

2.5 Resultater vedrørende primær litteratur

Der blev fundet 63 primærartikler, som omhandlede problematikken »sammenligning af UST og VBT til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen«. 57 var udenlandske ligeligt fordelt fra perioden 1996 til 2004, og seks var danske primærartikler/abstracts/personlig kommunikation fra perioden 2001 til 2005.

Fire artikler blev fravalgt, idet det drejede sig om andre væskebaserede teknikker end de to FDA-godkendte metoder fra Cytyc eller TriPath (26-29). Fem artikler blev fravalgt, idet materialet indgik i en senere publikation (30-34). 13 artikler blev fravalgt, idet det drejede sig om en selekteret population fx højrisiko eller udelukkende forandringer (35-47).

De resterende 41 primærartikler blev gennemgået med henblik på at vurdere, om indførelse af VBT til erstatning af UST vil betyde en forbedring i den kliniske effektivitet, bedømt ud fra stigning i sensitivitet, stigning i specificitet, nedsat antal uegnede celleprøver og nedsat antal celleprøver med atypiske, uklare forandringer. Desuden blev tid anvendt på undersøgelse af celleprøverne bedømt (resultatet behandles i økonomiafsnittet).

Sensitivitet og specificitet

I fire af de 41 artikler var det ikke muligt at »oversætte« til Bethesda-klassifikation (48-51). I 37 af de 41 artikler, 34 udenlandske (11, 52-84) og tre danske (85-87), kunne de cytologiske diagnoser angives eller »oversættes« til Bethesda-klassifikation i kategorierne karcinom, HSIL, LSIL, atypi og normal. Det var herefter muligt at sammenligne incidenserne af de cytologiske diagnoser (bilag 2.2.1). Det drejede sig om 23 Cytyc-studier (11 split-sample (54, 57, 64, 71, 73, 76, 77, 79-81, 83) og 12 direct-to-vial (56, 58-59, 61-63, 65-66, 70, 74, 78, 87)) og 13 TriPath-studier (syv split-sample (53, 55, 60, 67, 71, 85-86) og seks direct-to-vial (11, 68-69, 72, 82, 84)), et split-sample-studie omhandlede begge teknikker (52).

I næsten alle undersøgelser fandt man stigning i antal af de cytologiske diagnoser HSIL og LSIL. For HSIL fandt man i 25 undersøgelser en stigning, i seks undersøgelser et fald og i seks undersøgelser ingen ændring. For LSIL fandt man i 32 undersøgelser en stigning, i to undersøgelser et fald og i tre undersøgelser ingen ændring. Stigningen i incidens af HSIL var i gennemsnit ca. 40% fra ca. 0,5-0,7% og stigningen i incidens af LSIL var i gennemsnit ca. 66% fra 1,5-2,5%.

Der blev ikke fundet forskel i stigning i de cytologiske diagnoser LSIL og HSIL ved sammenligning af Cytyc- og TriPath-studier (bilag 2.1.2). Hvis man sammenligner split-sample- og direct-to-vial-studier var der imidlertid stor forskel, idet man fandt en stigning i den cytologiske diagnose LSIL for split-sample-studier på ca. 10% i sammenligning med direct-to-vial-studier på ca. 85%. Det kan skyldes enten at VBT-celleprøven bestod af restmateriale efter UST-celleprøven ved split-sample-studier eller at der var forskelle i sammensætning af populationen ved direct-to-vial-studier.

Kun seks studier opfyldte de opstillede kriterier med hensyn til verifikation af cytologiske diagnoser, hvor mindst 30% af de positive og mindst 10% af de negative cytologiske diagnoser var verificerede

(11, 52, 64, 79, 81, 86). Kun i ét studie blev sensitivitet og specificitet udregnet. I dette studie af J. C-P. B. Coste et al. fandt man, at både sensitivitet og specificitet for LSIL+ var lavere for VBT sammenlignet med UST, mens sensitivitet og specificitet for HSIL+ var den samme (79). I det følgende gennemgås de seks studier.

E. McGoogan et al. 1996 (England) (52)

Split-sample-studie af UST og VBT (både Cytyc og TriPath), hvori der indgik 3092 kvinder. 1493 af celleprøverne blev undersøgt med Cytyc's teknik, og 1598 af celleprøverne blev undersøgt med TriPath's teknik. Der blev i artiklen anført en endelig diagnose defineret som en konklusion af alle oplysninger om kvinden.

Der blev ikke udregnet sensitivitet eller specificitet i artiklen, men det var muligt ud fra de i artiklen opstillede tabeller. Vi fandt et fald i sensitivitet for HSIL+ på 25,4% og et fald i LSIL+ på 17,1% ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST. Der var 0,5% stigning i specificitet for HSIL+ og 0,3% for LSIL+. Resultatet for både sensitivitet og specificitet er dog meget usikkert, da det ikke var oplyst i hvor mange tilfælde den endelige diagnose var fremkommet alene ved en cytologisk rescreening.

M. L. Hutchinson et al. 1999 (Costa Rica/USA) (64)

Split-sample-studie af UST og VBT (Cytyc), hvori der indgik 8636 kvinder. Der var i artiklen anført en endelig diagnose baseret på en konklusion af cytologisk rescreening, kolposkopi, HPV-test og automatisk computerstyret diagnostik.

Der blev ikke udregnet sensitivitet eller specificitet i artiklen, men ud fra følgende antagelser var det muligt: Der var en meget stor gruppe af undersøgelser, hvor den endelige diagnose var atypi, defineret som forskellige kombinationer af resultater som ikke entydigt var positivt eller negativt. Denne gruppe blev delt ligeligt mellem endelig diagnose normal og LSIL. Under denne forudsætning fandt man en stigning i sensitivitet for HSIL+ på 4,5% og en stigning i LSIL+ på 12,9%. Stigningen i specificitet var for både HSIL+ og LSIL+ på 0,2%. Resultatet for både HSIL+ og LSIL+ er dog meget usikkert, da det ikke var oplyst i hvor mange tilfælde den endelige diagnose var fremkommet alene ved en cytologisk rescreening og på grund af det store antal endelige diagnoser med atypi.

J. C-P. B. Coste et al. 2003 (Frankrig) (79)

Split-sample-studie af UST og VBT (Cytyc), hvori der indgik både en højrisiko- og en lavrisikopopulation. I det følgende behandles udelukkende screeningspopulationen (lavrisiko) på 1.750 kvinder. Der blev brugt samme metode til verifikation af både negative og positive undersøgelser: kolposkopi med biopsitagning, hvis kolposkopien ikke var normal.

Der blev i artiklen udregnet sensitivitet og specificitet. Man fandt samme sensitivitet for HSIL+, mens sensitiviteten for LSIL+ faldt med 10%. Specificiteten for HSIL+ faldt med 0,4% og for LSIL+ med 1% ved anvendelse af VBT sammenlignet med UST.

C. B. Harkness et al. 2003 (USA) (81)

Split-sample-studie af UST og VBT (Cytyc), hvori der indgik 3000 kvinder. Undersøgelser, som var positive i enten den ene eller den anden test, blev henvist til kolposkopi. Der var histologisk followup på 32,4% af positive diagnoser regnet fra atypi eller værre forandringer. Undersøgelser, som var negative i begge test, blev regnet for sandt negative.

Der blev ikke udregnet sensitivitet eller specificitet i artiklen, men ved at ekstrapolere fra delmængden med verifikation til hele testpopulationen var det muligt.

Ved såvel UST som VBT var specificiteten ca. 98%. Sensiviteten var lav 13-27% for UST og 25-34% for VBT. Vi opfatter derfor undersøgelsens resultater for upålidelige.

M. Fremont-Smith et al. 2004 (USA) (11)

Direct-to-vial-studie af UST og VBT (TriPath), hvori der indgik 58.888 kvinder undersøgt med UST og 58.580 kvinder undersøgt med VBT. Der var histologisk followup på 48% af positive diagnoser regnet fra atypi eller værre forandringer og cytologisk rescreening af 15% af celleprøver med negative diagnoser.

Der blev ikke udregnet sensitivitet eller specificitet i artiklen, men ud fra følgende antagelser var det muligt. Hvis celleprøven ikke var tilgængelig for kontrol blev data udeladt. Der var tal for den situation, at celleprøven viste HSIL, mens histologi viste forandringer, som var mindre udtalte. Dette tal blev delt ligeligt mellem LSIL, atypi og normal. Der var tal for den situation, at celleprøven viste LSIL, mens histologi viste forandringer, som var mindre udtalte. Dette tal blev delt ligeligt mellem atypi og normal. Der var tal for den situation, at celleprøven viste atypi mens histologi viste LSIL+. Dette tal blev delt ligeligt mellem LSIL og HSIL. Ved cytologisk kontrol af negative undersøgelser blev i artiklen kun angivet det antal, som ved rescreening viste LSIL. Der blev derfor kun udregnet sensitivitet og specificitet for LSIL+. Vi fandt en 7,4% stigning i sensitivitet ved anvendelse af VBT sammenlignet med UST, specificiteten var den samme. Resultatet er dog meget usikkert på grund af de mange antagelser og det faktum, at der »kun« er cytologisk verifikation af de negative cytologiske diagnoser.

P. Sandahl et al. 2004 (Danmark) (86)

Split-sample-studie af UST og VBT (TriPath), hvori der indgik 1.700 kvinder. Der var histologisk followup på 40% af positive diagnoser gældende for atypi eller værre forandringer. Undersøgelser, som var negative i begge test, blev regnet for sandt negative.

Man fandt et fald i sensitivitet for HSIL på 13,5% og en stigning i sensitivitet for LSIL på 2,7%. Specificiteten faldt for både LSIL og HSIL med 0,8%.

Antal uegnede celleprøver

I 20 artikler var det muligt at vurdere procentdelen af uegnede celleprøver (bilag 2.1.2). I 13 artikler fandt man, at antallet af uegnede undersøgelser faldt ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST, og i syv artikler fandt man at antallet steg. Da undersøgelserne var af meget forskellig størrelse, var det vanskeligt at komme med en samlet konklusion, men det vurderes, at der vil være en halvering i antallet af uegnede undersøgelser fra 1% til 0,5% uegnede. Denne reduktion i antal uegnede var størst for TriPath-studier (76%) i sammenligning med Cytoc-studier (6%).

Gruppen af celleprøver med diagnosen egnet og normal, men begrænset af dårlig prøve kvalitet eller manglende endocervikale celler (i bilag 2.1.2 benævnt »limit«) var langt større end celleprøver med diagnosen uegnet. I ni studier blev denne gruppe rubriceret sammen med de uegnede og i bilag 2.1.2, er de samlet under kolonnen benævnt limit. Der var herefter 29 studier, hvor denne diagnose kunne vurderes. I 21 studier fandt man, at antallet af celleprøver med egnet, men begrænset af dårlig prøve kvalitet eller manglende endocervikale celler, faldt ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST. I syv studier fandt man at antallet steg og i én undersøgelse var den uændret.

Da undersøgelserne var af meget forskellig størrelse, var det vanskeligt at komme med en samlet konklusion, men det vurderes at der vil være en reduktion i antallet af celleprøver med diagnosen egnet og normal, men begrænset af dårlig prøve kvalitet eller manglende endocervikale celler på ca. 33% fra 12% til 8%. Denne reduktion var størst for Cytoc-studier (38%) sammenlignet med TriPath-studier (30%).

Antal af celleprøver med atypi

I alle 37 artikler var det muligt at vurdere antallet af celleprøver med atypiske celler, som inkluderede diagnoserne atypi NOS, atypiske cylinderepitelceller og atypiske pladeepitelceller (bilag 2.1.2). I 17 undersøgelser fandt man at antallet af celleprøver med diagnosen atypi steg ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST. I 19 artikler fandt man at antallet af faldt og i én undersøgelse var den

uændret. Ved sammenligning af TriPath- og Cytyc-studier kunne ikke påvises forskel i atypiprocen-

Da undersøgelser var af meget forskellig størrelse, var det vanskeligt at komme med en samlet konklusion, men i gennemsnit fandtes antallet af celleprøver med diagnosen atypi at være det samme ved de to teknikker, ca. 3%. Det skal bemærkes, at man i den ene danske undersøgelse fandt et fald på ca. 40% ved VBT sammenlignet med UST fra 4,4% til 2,6% og at dette fund adskilte sig markant fra andre undersøgelser. Dette kan muligvis forklares ved, at der var et højt antal celleprøver med atypi før VBT blev indført.

Konklusion fra primær litteratur

Ved gennemgang af litteraturen for perioden 1996 til 2005 blev der fundet 37 primærartikler, som sammenlignede UST med VBT, og som opgav antal cytologiske diagnoser efter Bethesda-klassifikationen eller som kunne »oversættes« til denne klassifikation. I 25 af disse artikler fandt man en stigning i incidens af diagnosen HSIL i gennemsnit ca. 40% fra ca. 0,5% til ca. 0,7% og i 32 en stigning i diagnosen LSIL i gennemsnit ca. 66% fra ca. 1,5% til ca. 2,5% (bilag 2.1.2).

Seks artikler opfyldte delvis de i denne MTV-rapport fastlagte indgangskriterier til bedømmelse af den kliniske effektivitet (11, 52, 64, 79, 81, 86) men kun én af artiklerne opfyldte sådanne designkrav, så der med sikkerhed kunne udregnes sensitivitet og specificitet for hele testpopulationen (79). Her fandt man et fald i både sensitivitet og specificitet for LSIL+ ved anvendelse af VBT sammenlignet med UST. I en af de øvrige fem artikler fandt man ligeledes et fald (52) og i tre blev udregnet en stigning i sensitivitet for LSIL+ (12, 64, 86), men resultatet var behæftet med stor usikkerhed på grund af mangelfuldt studiedesign. I den sidste artikel var det ikke muligt at vurdere sensitivitet (81).

Konklusionen var, at der sker en stigning i de cytologiske diagnoser HSIL og LSIL ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST, men at der til dato er utilstrækkelige videnskabelige data til at bedømme den kliniske effektivitet af VBT i sammenligning med UST. Antallet af uegnede celleprøver faldt gennemsnitligt 50% ved VBT sammenlignet med UST fra 1% til 0,5. Antallet af celleprøver med diagnosen atypi holdt sig konstant. Gennemgang af LSIL, HSIL og atypiincidenser viste ikke forskel, når VBT fra Cytyc og TriPath sammenlignedes. Reduktionen i antallet af uegnede var størst ved TriPath's VBT.

2.6 Diskussion

Er VBT en bedre teknik end UST til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen i screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft?

Stiger den kliniske effektivitet ved anvendelse af VBT?

Næsten alle artikler publiceret om emnet viste, at antal af celleprøver med de cytologiske diagnoser HSIL og LSIL steg ved indførelse af VBT til erstatning for UST. Dette siger dog intet om testens kliniske effektivitet (88-89). Hvis ikke der kan påvises en stigning i sensitivitet og specificitet, kan det tværtimod være en ulempe ved testen, at flere kvinder skal til undersøgelse på mistanke om forstadier til livmoderhalskræft.

Den kliniske effektivitet af en test måles ved testens sensitivitet og specificitet. For ikke at overvurdere en ny tests kliniske effektivitet skal undersøgelsen være udført korrekt. I en artikel af J.G. Lijmer et al. (88) blev konsekvenserne af studier med dårligt eller mangelfuldt design undersøgt.

For hurtigere at opnå et resultat var der ofte flere syge i testpopulationen end svarende til den population, hvor testen siden skal anvendes. Ved sammenligning af UST og VBT var der ofte inkluderet en højrisikopopulation. Dette giver en bias til fordel for den nye test. Verifikation af testresultater spiller en afgørende rolle. Partiel verifikation, hvor flere positive end negative diagnoser

verificeres, giver en bias til fordel for den nye test. Anvendelse af forskellige verifikationsmåder for positive og negative undersøgelser kan også påvirke resultatet. Hvis der anvendes en mindre sikker verifikationsmetode for de negative testresultater, cytologisk kontra histologisk verifikation, giver det en bias til fordel for den nye test. Dertil kommer, at den negative cytologiske test ofte verificeres ved en rescreening, hvilket er et uacceptabelt design. En test bliver ikke mere sand, ved at man ser på den to gange. Det gælder også, hvis det er en anden, som ser på det cytologiske præparat efter de samme diagnostiske kriterier. Titlen på en artikel af Miller udtrykker det »Two wrongs don't make a right« (90).

De diagnostiske kriterier er fastlagt i litteraturen, men det kan være, at cellerne ved VBT tager sig anderledes ud, da de er bedre fikserede og bevarede. Dette sammenholdt med at der er glidende overgange mellem de cytologiske kriterier for normale celler, atypiske celler og celler med LSIL og HSIL, kan være en mulig forklaring på den øgede påvisning af LSIL og HSIL.

En test skal altid verificeres ved en anden test fx histologi, kolposkopi, HPV eller en fornyet cytologi undersøgt med en anden teknik (UST versus VBT). Diagnostiske kriterier for både test og metode til verifikation skal være beskrevet. Det var mange gange beskrevet, at de cytologiske diagnoser fulgte Bethesda-klassifikationen, men de histologiske kriterier var sjældent beskrevet. Det skal således fremgå, hvad man mener med en positiv eller en negativ prøve. Dette var ikke altid klart, idet der i nogle artikler argumenteres med, at en positiv prøve af betydning skal være HSIL+, mens andre mener at der også ligger en værdi i at finde flere celleprøver med LSIL. Undersøgelse af både test og verifikation skal være blindet, hvilket ikke altid var opfyldt.

I næsten ingen artikler, som sammenlignede undersøgelse af celleprøver ved UST og VBT var disse designkrav opfyldt. Det betyder, at testens værdi overestimeres. I artiklen af Lijmer fandt man, at det drejede sig om en overestimation på ca. fem gange, hvis ovenstående designkrav ikke opfyldes, eller sagt på en anden måde, hvis man finder en sensitivitet på 84%, skulle den i virkeligheden være 70%. Dertil kommer mulige publikationsbias, idet de fleste artikler var finansieret af det firma, som fremstiller testen.

I publikationer om nye teknikker fokuseres næsten udelukkende på testens sensitivitet, men når en ny test skal indføres er det udfra et sundhedsøkonomisk synspunkt ligeså vigtigt at fokusere på testens specificitet. En artikel om indførelse af HPV-test viste, at man i USA, hvor de fleste publikationer om VBT stammer fra, fokuserer mere på sensitivitet, mens man i Skandinavien fokuserer mere på specificitet (91). Når man skal bedømme en teknik med få positive i testpopulationen, som i et screeningsprojekt, kan selv en lille ændring i specificitet være dyrt for samfundet. Hvis populationen er 1 million kvinder og procentdelen af celleprøver med forandringer er 5%, vil der være 950.000 kvinder med normale prøver. Hvis specificiteten nedsættes med blot 1% får 9.500 kvinder et positivt svar i stedet for et negativt og skal dermed undersøges nærmere, mens det ved ændring i sensitivitet på 1% vil dreje sig om 500 kvinder som får stillet en diagnose, som kræver yderligere undersøgelse.

Artikler, som udelukkende testede de positive cytologiske diagnoser og herefter udregnede en positiv prædiktiv værdi uden at udregne en negativ prædiktiv værdi, blev ikke medtaget af samme årsager, som ovenfor beskrevet. Hvis kun de positive cytologiske diagnoser verificeres, og dette tilmed gøres ublindt, får man en bias til fordel for den nye test. Ligesom der er stor interobservatørvariation på cytologiske diagnoser, er der også stor interobservatørvariation på histologiske diagnoser. Hvis man ved, at der foreligger en positiv cytologi, er det sandsynligt at histologien vil gå i den positive retning, hvis man er i tvivl.

I denne MTV-rapport blev kun artikler, som omhandlede en screeningspopulation inkluderet. Der skulle være verifikation af mindst 30% af de positive cytologiske diagnoser og mindst 10% af de negative cytologiske diagnoser. Der blev ikke taget hensyn til typen af verifikation, om undersøgelsen var blindet eller om der var industriinvolvering. Tidligere MTV-rapporter og reviewartikler

inkluderede også artikler, hvor der i testpopulationen inkluderedes en højrisikopopulation, og hvor kun de positive diagnoser var verificerede eller hvor sensitivitet og specificitet udelukkende blev udregnet svarende til den delpopulation af celleprøver, der var verificerede, dvs. mange positive og kun få negative. Det kan være årsagen til at man i nogle MTV-rapporter fandt stigning i sensitivitet for LSIL+.

Når det artikelgrundlag, der lå til grund for konklusionerne i MTV-rapporterne og reviewartiklerne bedømmes, må man samlet konkludere, at der ikke blev fundet videnskabelig dokumentation for at VBT er en bedre teknik end UST til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen i screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft.

I vores egen gennemgang af primærartikler fandt vi en nyere artikel af J. C.-P. B. Coste et al. fra 2003 (79), som opfyldte de fleste af de opstillede designkriterier. Man fandt her for HSIL+ samme sensitivitet og et fald i specificitet på 0,4%, mens sensitiviteten for LSIL+ faldt med 10% og specificiteten faldt med 1% ved anvendelse af VBT sammenlignet med UST.

Konklusion af gennemgang af primærartikler bliver således den samme som i fem af de seks reviewartikler og to af de fem MTV-rapporter: der er ikke for øjeblikket videnskabelige data, der kan give belæg for at sige, at den kliniske effektivitet stiger ved indførelse af VBT til erstatning for UST til præparering af celleprøver fra livmoderhalsen.

Konklusionen i denne MTV-rapport bygger stort set på de samme primærartikler, som de tidligere publicerede MTV-rapporter og reviewartikler. Bilag 2.1.2 viser en oversigt over hvilke primærartikler der indgik i de tidligere publikationer. I denne MTV-rapport blev suppleret med artikler fra 2004.

Nedsættes antal af uegnede celleprøver ved anvendelse af VBT?

I de fleste artikler fandt man en reduktion i antallet af uegnede celler fra ca. 1% til ca. 0,5% ved overgang fra UST til VBT, mens antallet af celleprøver med diagnosen normal, men hvor svaret er begrænset af forskellige årsager som inflammation, manglende endocervikale celler eller andet blev reduceret fra ca. 12% til ca. 8%. Det var dog i de fleste artikler uklart hvilke kriterier, der var anvendt for at kalde en celleprøve uegnet, og det var ikke beskrevet, om man havde anvendt de samme kriterier ved UST og VBT. Dette vil give en bias til fordel for VBT, idet man ved indførelse af VBT til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen var nødsaget til at ændre på Bethesda-kriterierne (2001) for uegnede celleprøver fra livmoderhalsen (92). Krav om mindst 10 velbevarende endocervikale eller metaplastiske pladeepitelceller gælder stadig, men krav om grupper er fjernet.

Nedsættes antal af celleprøver med atypiske forandringer ved anvendelse af VBT?

Flere studier fremhævede det som noget positivt, at man fandt en lavere ASCUS-/LSIL-ratio ved anvendelse af VBT i sammenligning med UST. Ved gennemgang af primærartikler fandt vi, at incidensen af atypi var den samme ved UST som ved VBT. Den lavere atypi-/LSIL-ratio skyldes således alene en stigning i incidensen af LSIL. Diagnosen atypi betyder uklare forandringer. Det er et usikkert svar som bør undgås. Man havde håbet på, at indførelse af VBT til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen i stedet for UST ville betyde en nedsættelse af celleprøver med diagnosen atypi, men den hidtil publicerede litteratur peger ikke i den retning. Dog viste de danske studier et fald i atypiprocenten.

2.7 Delkonklusion

Ved gennemgang af MTV-rapporter, reviewartikler og primærartikler om anvendelse af VBT i sammenligning med UST til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen må man konkludere:

- Antallet af celleprøver med de cytologiske diagnoser LSIL og HSIL stiger ved at indføre VBT til erstatning for UST.

- Der er ikke videnskabeligt belæg for øget klinisk effektivitet ved at indføre VBT til erstatning for UST.
- Antallet af uegnede celleprøver halveres (fra 1% til 0,5%) ved VBT.
- Antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer er konstant.

2.8 Referencer

1

Babes A. Diagnostic du cancer du col uterin par les frottis. Presse Med 1928; 29:451-454.

2

Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. American Journal of Obstetrics and Gynecology, St. Louis 1941; 42:193-206.

3

Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vagina smear. New York: Commonwealth Fund, 1943.

4

The 1991 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop. JAMA 1992; 267:1892.

5

The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114-2119.

6

World Health Organization classification of tumours. Tumours of the breast and female genital organs. Edited by Tavassoli FA. Lyon: IARC Press, 2003.

7

Schatzkin A, Connor RJ, Taylor PR, Bunnag B. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees. Am J Epidemiol 1987; 125:672-678.

8

Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynaecologic cytology. Cancer (Cancer cytopathol) 2002; 96:210-217.

9

Rud B, Matzen P, Hilden J. Mål for diagnostiske tests ydeevne. Ugeskr Læger 2005; 167:3018-3022.

10

Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann BF. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. Acta Cytol 1991; 35:8-14.

11

Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. Cancer (Cancer Cytopathology) 2004; 102(5):269-279.

12

Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices. NZHTA (New Zealand Health Technology Assessment Clearing House). New Zealand. Oktober 2000.

13

Fennessy P, Rauli A, Abdulwadud O, Petherick E, Bryan E, Harris C, Anderson J, Bulfone L, Harris A. Liquid based cytology for cervical screening. MSAC (Medical Service Committee). Australien. August 2002.

14

Goblirsch G, Madden J, Stephenson-McCole J, Kastner T, McGlennen R. Liquid-based cervical cytology. Technology Assessment Committee. USA. August 2003.

15

Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid-based cytology and human papillomavirus in cervical cancer screening. Canada Coordinating Office for Health Technology Assessment. Technology report no. 40. Canada November 2003.

16

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. HTA (Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme). England. Maj 2004.

17

Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. Technological Appraisal 69. October 2003. London:2003.

18

Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:308-317.

19

Stein SR. ThinPrep versus the conventional Papanicolaou test: A review of specimen adequacy, sensitivity, and cost-effectiveness. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2003; 10:310-331.

20

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:810-819.

21

Hartmann KE, Nanda K, Hall S, Myers E. Technologic advances for evaluation of cervical cytology: Is newer better? *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:765-774.

22

Sulik SM, Kroeger K, Schultz JK, Brown JL, Becker LA, Grant WD. Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J Fam Pract* 2001; 50:1040-1046.

23

Moseley RP, Paget S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology* 2002; 13:71-82.

24

Abulfia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003; 90:137-144.

25

Klinkhamer PJJM, Meering WJ, Rosier, PFWM, Hanselaar, AGJM. Liquid-based cervical cytology. A review of the literature with methods of evidence-based medicine. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 2003; 99(5):263-271.

26

Bergeron C, Fagnani F. Performance of a new, liquid-based cervical screening technique in the clinical setting of a large french laboratory. *Acta Cytol* 2003; 47:753-761.

27

Weynand B, Berlière M, Haumont CT, Massart F, Pourvoyeur A, Bernard P, Donnez J, Galant C. A new, liquid-based cytology technique. *Acta Cytol* 2003; 47:149-153.

28

Ferraz MdGM, Nicolau SM, Stávale JN, Focchi J, Castelo A, Dores GB, Mielzynska-Lohnas I, Lorincz A, de Lima GR. Cervical biopsy-based comparison of a new liquid-based thin-layer preparation with conventional Pap smears. *Diag Cytopathol* 2004; 30:220-226.

29

Utagawa ML, Pereira SMM, Makabe S, Maeda MYS, Marques JA, Santoro CLF, Loreto CD, Aguiar LS, Pitolli JE, Dores GBD, Castelo A, Pilho AL. Pap test in a high-risk population comparison of conventional and liquid-base cytology. *Diag Cytopathol* 2004; 31:169-172.

30

Bishop JW. Comparison of the cytorich system with conventional cervical cytology. Preliminary data on 2.032 cases from a clinical trial site. *Acta Cytol* 1997; 41:15-23.

31

Sherman ES, Schiffman MH, Lorincz AT, Herrero R, Hutchinson ML, Bratti C, Zahniser D, Morales J, Hildesheim A, Helgesen K, Kelly D, Alfaro M, Mena F, Balmaceda I, Mango L, Greenberg M. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 1997; 81:89-97.

32

Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi MH. Multicenter masked evaluation of autocyte prep thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42:189-197.

33

Vassilakos P, Griffin S, Megavand E, Campana A. Cytorich liquid-based cervical cytologic test. Screening results in a routine cytopathology service. *Acta Cytol* 1998; 42:198-202.

34

Hoelund B. Implementation of liquid-based cytology in the screening programme against cervical cancer in the county of Funen, Denmark and the status of the first year. *Cytopathology* 2003; 14:269-274.

35

Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 1996; 40:1136-1142.

36

Sprenger E, Schwarzmam P, Kirkpatrick M, Fox W, Heinzerling R, Geyer JW, Knesel EA. The false negative rate in cervical cytology. Comparison of monolayers to conventional smears. *Acta Cytol* 1996; 40:81-89.

37

Inhorn SL, Wilbur D, Zahniser D, Linder J. Validation of the ThinPrep Papanicolaou test for cervical cancer diagnosis. *J Low Genit Tract Dis* 1998; 2:208-212.

38

Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep pap test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43:81-85.

39

Roberts JM, Thurloe JK, Bowditch RC, Humcevic J, Laverty CRA. Comparison of ThinPrep and Pap smear in relation to prediction of adenocarcinoma in situ. *Acta Cytol* 1999; 43:74-80.

40

Wang TY, Chen HS, Yang YC, Tsou MC. Comparison of fluid-based, thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology. *J Formos Med Assoc* 1999; 98:500-505.

41

Bai H, Sung CJ, Steinhoff MM. ThinPrep Pap test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diag Cytopathol* 2000; 23:19-24.

42

Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diag Cytopathol* 2000; 23:260-265.

43

Anton RC, Ramzy I, Schwartz MR, Younes P, Chakraborty S, Mody DR. Should the cytologic diagnosis of »atypical squamous cells of undertermined significans« be qualified? An assessment including comparison between conventional and liquid-based technologies. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2001; 93:93-99.

44

Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, Cas F, Ayivi J, Huynh B, Barrasso R. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol* 2001; 45:519-524.

45

Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis. A clinical study of women with cervical abnormalities. *Acta Cytol* 2001; 45:525-531.

46

Confortini M, Bulgaresi P, Cariaggi MP, Carozzi FM, Cecchini S, Cipparrone I, Maddau C, Rossi R, Troni GM, Zappa M, Ciatto S. Conventional Pap smear and liquid-based cervical cytology smear: comparison from the same patient. *Tumori* 2002; 88:288-290.

47

Schledermann D, Ejersbo D, Hoelund B. Significance of atypia in conventional Papanicolaou smears and liquid-based cytology: a follow-up study. *Cytopathology* 2004; 15:148-153.

48

Roberts JM, Gurley M, Thurloe JK, Bowditch R, Lavery CRA. Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. *Med J Aust* 1997; 167:466-469.

49

Armstrong GP, Moriaty HT, Krajewska I. An in-house evaluation of the ThinPrep split-sample Pap test. *Am J Med Sci* 2002; 23:162-173.

50

Kirschner B, Junge J, Simonsen K. Sammenligning af konventionel smearteknik a.m. Papanicolaou og væskebaseret cytologi ved screening for livmoderhalskræft i Københavns og Frederiksberg Kommuner (H:S) 2000-2004. 2004 Poster ved årsmøde Dansk Selskab for Patologisk anatomi og cytologi.

51

Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:200-204.

52

McGoogan E, Reith A. Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. *Acta Cytol* 1996; 40:107-119.

53

Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E. Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology. Emphasis on sub-optimal specimens. *Acta Cytol* 1996; 40:496-500.

54

Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90:278-284.

55

Takahashi M, Naito M. Application of the Cytorich monolayer preparation system for cervical cytology. A prelude to automated primary screening. *Acta Cytol* 1997; 41:1785-1789.

56

Bolick DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 1998; 42:209-213.

57

Corkill M, Knapp D, Hutchinson ML. Improved accuracy for the cervical cytology with ThinPrep method and the endocervical brush-spatula collection procedure. *J Low Genit Tract Dis* 1998; 2:12-216.

58

Dupree WB, Suprun HZ, Beckwith DG, Shane JJ, Lucente V. The promise and risk of a new technology. The Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology. *Cancer (Cytopathology)* 1998; 84:202-207.

59

Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16,314-case experience in Northern Vermont. *Acta Cytol* 1998; 42:203-208.

60

Stevens MW, Nespolon WW, Milne AJ, Rowland R. Evaluation of the cytorich technique for cervical smears. *Diag Cytopathol* 1998; 18:236-242.

61

Carpenter AB, Davey DD. The ThinPrep Pap test. Performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1999; 87:105-112.

62

Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:817-821.

63

Guidos BJ, Selvaggi SM. Use of the Thin Prep Pap Test in clinical practice. *Diag Cytopathol* 1999; 20:70-73.

64

Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Hildesheim A, Lorincz AT, Greenberg MD, Morales J, Schiffman M. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening. Results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1999; 87:48-55.

65

Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice: 6 month study of 16.541 cases with histological correlation in 220 cases. HKMJ 1999; 5:233-239.

66

Ferris DG, Heidemann NL, Litaker MS, Crosby JH, Macfee MS. The efficacy of liquid-based cervical cytology using direct-to-vial sample collection. J Fam Pract 2000; 49:1005-1011.

67

Minge L, Fleming M, VanGeem T, Bishop JW. AutoCyte prep system vs. Conventional cervical cytology. Comparison based on 2.156 cases. J Reprod Med 2000; 45:179-184.

68

Tench W. Preliminary assessment of the AutoCyte prep. Direct-to-vial performance. J Reprod Med 2000; 45:912-916.

69

Vassilakos P, Schwartz DS, de Marval F, Yousfi L, Broquet G, Mathez-Loic F, Campana A, Major A. Biopsy-based comparison of liquid-based thin-layer preparations to conventional Pap smears. J Reprod Med 2000; 45:11-16.

70

Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. Diag Cytopathol 2000; 22:52-59.

71

Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, Callicott J, Husain M, Taylor D. Effectiveness of thin-layer preparations vs. conventional Pap smears in a blinded, split-sample study. J Reprod Med 2001; 46:880-886.

72

Marino JF, Fremont-Smith M. Direct-to-vial experience with AutoCyte Prep in a small New England regional cytology practice. J Reprod Med 2001; 46:353-358.

73

Monsonog J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, Zerat L, Chatelain P, Mottot C. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. Br J Cancer 2001; 84:360-366.

74

Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap test with the conventional Pap test, including follow-up of HSIL cases. Acta Cytol 2001; 45:709-714.

75

Biscotti CV, O'Brian DL, Gero MA, Gramlich TL, Kennedy AW, Easley KA. Thin-layer Pap test vs. conventional Pap smear. Analysis of 400 split samples. J Reprod Med 2002; 47:9-13.

76

Grace A, McBrearty P, Troost S, Kay E, Leader M. Comparative study: conventional cervical and ThinPrep Pap tests in a routine clinical setting. Cytopathology 2002; 13:200-205.

77

Luthra U, Chishti M, Dey P, Jolly SV, Abdulla A, Das DK, Sugathan TN, Ajrawi MT, George J, George SS, Aziz AA, Al-Juwaier A, Karim FA, Mallik MK, Sheikh ZA, Khan S. Performance of monolayer cervical smears in a gynecology outpatient setting in Kuwait. Acta Cytol 2002; 46:303-310.

78

Cheung ANY, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW. Liquid-based cytology and conventional cervical smears. A comparison study in an asian screening population. Cancer (Cancer Cytopathol) 2003; 99:331-335.

79

Coste J, Cochand-Prillet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, Labbé S, Vacher-Lavenu MC, Viehl P. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. BMJ 2003; 326:1-5.

80

Farnsworth A. Liquid-based cytology: an australian experience. Cytopathology 2003; 14:48-52.

81

Harkness CB, Theofrastous JP, Ibrahim SN, Galvin SL, Lawrence HC. Papanicolaou and thin-layer cervical cytology with colposcopic biopsy control. J Reprod Med 2003; 48(9):681-686.

82

Colgan TJ, McLachlin CM, Cotterchio M, Howlett AM, Seidenfeld AM, Mai VM. Results of the implementation of liquid-based cytology-surepath in the ontario screening program. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2004; 102:362-367.

83

Rooney M, Hopkins MP, Oza R, Nelson K, Alford W. The efficacy of the ThinPrep Pap preparation versus conventional means of cervical cancer screening. *J Pelvic Med Surg* 2004; 10:31-35.

84

Sass MA. Use of a liquid-based, thin-layer Pap test in a community hospital. Impact on cytology performance and productivity. *Acta Cytologica* 2004; 48(1):17-22.

85

Lidang Jensen M, Fuursted PB, Svanholm H. Sammenligning af monolagsprøver og konventionelle smears. *Ugeskr Læger* 2001; 163:1270-1275.

86

Sandahl P, Christensen J, Nielsen K. Sammenligning af diagnoser på monolagsprøver og konventionelle celleprøver. 2004 Personlig kommunikation.

87

Schledermann D, Ejersbo D, Hoelund B. Improvement of diagnostic accuracy with liquid-based cytology in cervical cancer screening. Personlig meddelelse. 2005.

88

Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP, Bossuyt PMM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282:1061-1066.

89

Moseley R. Liquid based cytology-potential limitations? *CPD Bulletin Cellular Pathology* 2003; 5:30-34.

90

Miller CM. Bias in discrepant analysis: When two wrongs don't make a right. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:219-231.

91

Scott D R, Hagmar B, Maddox P, Hjerpe A, Dillner J, Curick J, Sherman ME, Stoler MH, Kurman RJ, Kiviat NB, Manos MM, Schiffman M. Use of human Papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer Cytopathology* 2002; 96:1420.

92

Nielsen K. Egnethed af cervixcytologiske prøver uden endocervikale celler. *Debat i Ugeskr Læger*. 2004; 38:3313.

3 Patientperspektivet

3.1 Indledning

Det har ikke været denne MTV-rapports opgave at belyse spørgsmålet screening/ikke screening. Dette kapitel indeholder en kort beskrivelse af de mulige konsekvenser, det måtte have for kvinderne, hvis man ved vurdering af celleprøver fra livmoderhalsen vælger at anvende VBT som erstatning for UST.

3.2 Metode

I forlængelse af den systematiske litteraturgennemgang i kapitel 2 er der foretaget en sammenskrivning af viden og erfaringer om de mulige konsekvenser, det har for kvinder, når der anvendes VBT som erstatning for UST til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen. Der er således ikke gennemført en særskilt litteraturgennemgang på patientområdet.

3.3 Mulige konsekvenser for kvinderne

Den teknik, som anvendes til at tage celleprøver fra livmoderhalsen, er den samme ved UST og VBT. Prøvetagningsudstyret vil ændres ved overgang fra UST til VBT. Ved skift fra UST til Thin-Prep vil der dog stadig blive anvendt cytobørste, mens træspatel ændres til en plastikspatel. Ved skift fra UST til SurePath erstattes cytobørste og spatel med en plastik kombibørste. Der foreligger ikke data, der beskriver disse ændringer vedrørende prøvetagningsudstyr set ud fra kvindens synspunkt. Det må formodes, at der ikke er tale om væsentlige gener.

Hvilken betydning har det for kvinden ved skift i teknik fra UST til VBT, hvis der sker

- Ændring i antallet af abnorme celleprøver
- Ændring i antallet af uegnede celleprøver
- Ændring i antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer

3.3.1 Ændring i antallet af abnorme celleprøver

Ved VBT findes der flere celleprøver med abnorme celleforandringer, hvilket betyder at flere kvinder skal undersøges for at be- eller afkræfte mistanken om abnorme forandringer på livmoderhalsen. Dette gøres afhængigt af graden af celleforandringerne ved en ny celleprøve (kontrol) eller ved kolposkopi og biopsi. Da der ikke er påvist en øget klinisk effekt som konsekvens af flere abnorme cellefund kan de ekstra undersøgelser være en ulempe for kvinderne.

3.3.2 Ændring i antallet af uegnede prøver

Det vil være en fordel for kvinderne, hvis antallet af uegnede prøver nedsættes, da de herved undgår fornyet prøvetagning, og hvad det fører med sig af ubehag. Det fremgår af kapitel 5 og bilag 2.3.2, at uegnethedsprocenten i Danmark varierer noget og fordelene vil være størst i de amter hvor procenten er højest. En fordel, som måske også kan opnås ved, at afdelingerne ændrer kriterier for uegnethed. Nogle amter har relativt få uegnede prøver, og andre har på grund af anden anvendelse af egnethedskriterierne en højere andel. Problemets størrelse varierer således, og de amter der har højest antal uegnede, er typisk de amter, der klassificerer alle prøver uden endocervikale celler som uegnede. Såfremt egnethedskriterierne, der anbefales af DSPAC, anvendes af alle afdelinger, hvor prøver uden endocervikale celler »kun« klassificeres som uegnede i visse situationer, vil procenten formentlig lande på ca. 1-4%.

3.3.3 Ændring i antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer

Det vil være en fordel for kvinderne såfremt antallet af prøver med atypiske celler nedsættes, da dette prøvesvar kan betyde usikkerhed og angst. Hvad fejler jeg, spørger kvinden? Resultaterne i kapitel 2 viste i internationale studier, at incidens af celleprøver med atypiske celler er uforandret ved indførelse af VBT, ca. 3%. Anderledes forholder det sig i et dansk studie, hvor man fandt et fald i incidens for celleprøver med atypi på 40%.

3.4 Delkonklusion

- Der påvises færre uegnede prøver ved VBT, og det er en fordel for kvinderne.
- De udenlandske undersøgelser har ikke vist ændring i atypiincidens, men de danske undersøgelser har vist en nedgang. Såfremt denne tendens holder, vil det være en fordel for kvinderne.

4 Økonomi

4.1 Indledning

Tidligere økonomiske evalueringer af VBT og UST har vist, at de to teknikker er forbundet med et forskelligt ressourcetræk, både ved prøvetagning og i analysen af prøverne. UST er mest arbejds-kraftintensiv, mens VBT er dyrest i utensilier. I det følgende er der primært lagt vægt på en opgørelse af de direkte omkostninger forbundet med de to teknikker. En sundhedsøkonomisk analyse inkluderer normalt også en analyse af de indirekte omkostninger, som beskriver samfundets produktionstab, såfremt teknologierne påvirker sygefraværet og dermed samfundets produktion. Da teknologiafsnittet konkluderer, at der ikke er videnskabeligt belæg for øget klinisk effektivitet ved at indføre VBT til erstatning for UST, blev de indirekte omkostninger inkluderet alene i forbindelse med andelen af uegnede celleprøver. Udover de direkte og indirekte omkostninger kan en sundhedsøkonomisk analyse vurdere de uhåndgribelige omkostninger, der fx er omkostninger i form af øget angst og irritation ved at skulle gennem en ny prøve, når en undersøgelse viser sig at være uegnet. I denne analyse er disse omkostninger ikke søgt kvantificeret.

4.2 Tidligere økonomiske evalueringer

Til identificeringen af tidligere studier blev der anvendt den samme søgeprofil som i forbindelse med litteratursøgning til teknologiafsnittet. I tilfælde af at en artikel/MTV havde et økonomisk indhold, blev den overgivet til økonomigruppen. Desuden blev der søgt i Centre for Reviews & Dissemination's databaser for HTA og NHS-EED, dog uden at der blev fundet andre studier end de allerede identificerede.

Såfremt der var flere evalueringer fra samme organisation, fx opdateringer af ældre MTV'er med samme problemstilling, blev kun den seneste version medtaget, ligesom de modeller, der både var publiceret i rapportformat og som tidsskriftsartikel, kun er medtaget én gang. De studier, der primært vurderede automatisering eller forskellige VBT-teknikker mod hinanden, blev ekskluderet, da dette ikke var det primære fokus for denne MTV. Et nyt og grundigt studie udført i samarbejde med NHS og INAHTA (1) konkluderede endvidere, at der ikke var grundlag for at fremhæve ét system frem for et andet.

Med ovennævnte afgrænsninger blev der identificeret seks egentlige originale sundhedsøkonomiske arbejder, som belyste økonomiske fordele og ulemper relativt til effekten for VBT i sammenligning med UST. Bortset fra de australske var alle studier baseret på Markov-modelberegninger. Det australske studie (2) var baseret på en meget primitiv model, som blandt andet antog, at der ikke foretages gentagne screeninger – en antagelse der gør studiet irrelevant i en dansk kontekst, hvorfor studiet blev ekskluderet fra litteraturgennemgangen. Tilbage var således fem Markov-modeller, hvoraf tre var af amerikansk oprindelse og to baseret på et britisk scenario (3-7).¹

Den grundlæggende struktur i Markov-modellerne er alle meget ens. Der modelleres et tænkt forløb uden screening og derefter introduceres forskellige screeningsmetoder, som med forskellig nøjagtighed identificerer patienter med forstadier til kræft, der så kan behandles, før der bliver tale om egentlig kræft – og i sidste ende dermed forebygge overdødelighed. Screeningerne evne til at reducere dødeligheden sammenholdes med nettoomkostningerne ved screeningsprogrammerne. På den baggrund kan det beregnes, hvad det koster at få et leveår med en bedre screeningsmetode. For en mere detaljeret beskrivelse af de enkelte studier henvises til bilag 2.2.1.

¹ Bilag 2.2.1 indeholder en kort beskrivelse af de primære antagelser i studierne, der har direkte relevans til denne MTV.

Med undtagelse af et studie, som antog, at VBT er billigere end UST, hvorfor VBT dominerer UST (7), så fandt studierne, at omkostningerne per vundet leveår ved brug af VBT i forhold til UST ligger i intervallet 70.000 til 250.000 kr., dvs. en pris for et leveår som af mange vil anses for værende omkostningseffektivt.² Forskellen i omkostningseffektiviteten kan i væsentligt omfang tilskrives tre centrale antagelser: 1) hvor stor en del af patienterne, der skal have foretaget en gentagen test, 2) de marginale omkostninger ved VBT relativt til UST og 3) forskelle i sensitivitet. Denne MTV-analyse sætter derfor fokus på at opnå gode danske estimater for netop disse parametre.

4.3 Omkostninger ved henholdsvis VBT og UST

4.3.1 Direkte omkostninger

De direkte omkostninger opdeles i omkostninger til utensilier og prøvetagning og omkostninger til analyse af celleprøven. Omkostningerne i baseline opgøres for sundhedssektorens perspektiv, men i en følsomhedsanalyse inkluderes dog også indirekte omkostninger, hvor perspektivet bliver samfundets.

Omkostninger til utensilier og prøvetagning

Uanset om der bruges UST eller VBT, er der en række omkostninger, der er ens for de to metoder. Prøvetagningen foretages uanset metode som udgangspunkt hos den praktiserende læge, som modtager en konsultationstakst på 108,05 kr. og en særydelse for selve prøven inkl. forsendelse på 33,27 kr.³ (Sygesikringens Forhandlingsudvalg). De samlede omkostninger til alment praktiserende læger ved både UST og VBT er således 141,32 kr.

Omkostninger ved UST ses i tabel 4.1. De gennemsnitlige omkostninger (her opgjort i øre) er baseret på registreringer fra Aalborg Sygehus udført af bioanalytiker Preben Sandahl (for yderligere dokumentation se bilag 2.2.2). Som det fremgår af tabellen, opgøres de gennemsnitlige omkostninger til utensilier i forbindelse med farvning mv. til 269 øre. I tabel 4.2 er omkostningerne til utensilier og apparatur for VBT-teknikker opgjort.

TABEL 4.1

Gennemsnitlige omkostninger til utensilier og apparatur for UST (øre)

Utensilier	Pris, øre
70% ethanol	6,6
96% ethanol	26,3
100% ethanol	46,8
Hæmatoxylin	24,5
Orange G	16,3
EA 50	16,3
Dækglas	16,0
Pertex	1,10
Service på farvemaskine	9,50
Afskrivning på farvemaskine	9,50
Objektglas	23,00
Spatel	14,00
Cytobørste	55,00
Etui til forsendelse*	3,75
I alt øre	268,65

* Et etui (2,25 kr.) som kan indeholde to præparater og kan genbruges ca. 30 gange.

- Der er ingen officiel grænse for, hvor meget et vundet leveår må koste i det danske sundhedsvæsen, men sundhedsøkonomer refererer i nogle sammenhænge til NICE, der ikke officielt arbejder med en grænse for prisen på et kvalitetsjusteret leveår, men har i en række »sammenhæng« angivet, at hvis prisen er over £ 30.000 så skal der en særlig begrundelse for implementering. Beløbet er ikke evidensbaseret, og mange andre forhold end CEA-ratioen kan være afgørende ved beslutningstagning.
- Den teoretiske relevans af takster som udtryk for omkostningen kan diskuteres, da takster ikke nødvendigvis afspejler nytten ved en teoretisk optimal alternativ anvendelse af ressourcen. For praktiske formål har det dog i denne analyse ganske lille betydning, da omkostningen ved de to teknikker bygger på samme takster, hvorved den marginale betydning af at anvende takster bliver minimal.

TABEL 4.2

Gennemsnitlige omkostninger til utensilier for VBT (kr.)

Utensilier	Pris, kroner	
	VBT-TriPath	VBT-Cytec
Beholder med fikseringsvæske, objektglas og cytobørster	33,50	46,00
Dækglas	0,16	0,16
Farvevæsker	0,80	0,80
Leasing af maskine«	1,70	2,94
Service på maskine	0,90	1,75
I alt kroner	37,06	51,65

* Ved leasing er der regnet med 80% udnyttelse af maskinen for derved at tage højde for blandt andet fluktuation i behovet for analyser og uforudsete hændelser som maskinnedbrud. Ved brug 250 dage i dagtiden har TriPath en kapacitet på 60.000 og Cytec har en kapacitet på 80.000 prøver. Leasing for ThiPath er årligt 81.610, og service 43.000. Cytec: beregnet leasingafgift på 188.330 kr. og service 112.000 kr. (Kilde Cytec Sverige og AxLab A/S (TriPath)).

4.3.2 Personaleomkostninger

I fem primærartikler blev tidsforbrug opgjort ved UST sammenlignet med VBT (8-12). Der blev dog hovedsagelig fokuseret på bioanalytikertid til mikroskopi. Kun i artiklen af Lidang Jensen, M fra 2001 blev også tid til præparation inkluderet (tabel 4.3) (10). Der forelå ingen studier, som beskrev tid anvendt af alle faggrupper fordelt på tid anvendt til præparation og mikroskopi opgjort separat. Da netop personaleressourcer ved UST sammenlignet med VBT er helt centralt for beslutning om at indføre VBT til erstatning for UST, blev det besluttet i forbindelse med denne MTV-rapport at udføre et dansk tidsstudie på fire patologiafdelinger (bilag 1).

TABEL 4.3

Sammenligning af tidsforbrug ved UST sammenlignet med VBT

Forfatter	Teknik	Tid	UST	VBT	Procent fald
Ferenczy (1996)	Cytec	Mikroskopitid	4,6 min.	3,3 min.	28%
McGoogan (1996)*	Cytec og TriPath	Mikroskopitid	6,6 min.	3,2 min.	52%
Lidang Jensen (2001)	TriPath	Præparation og mikroskopi (Bioanalytikertid)	11,5 min.	9,3 min.	19%
Grace (2002)	Cytec	Mikroskopitid	6-8 min.	3-4 min.	50%
Cheung (2003)	Cytec	Mikroskopitid	8 min.	4 min.	50%
Bjerregaard (2005)**	Cytec og TriPath	Samlet tid for bioanalytiker, læger og sekretærer	16,5 min.	9,9 min.	41%

* I artiklen blev også tid til præparation angivet, men da systemerne er forbedret væsentligt siden 1996, er disse tal ikke medtaget.

** Se bilag 1.

De tidligere publicerede fund blev bekræftet i det danske tidsstudie. Tabel 4.4 viser resultaterne fra tidsstudiet, hvor der er tilføjet omkostninger til tidsforbruget. Tidsforbruget til sekretær og bioanalytiker kan ikke adskilles. Der er i de efterfølgende økonomiberegninger regnet med en gennemsnitlig bioanalytikerlønudgift på kr. 320.000 og en gennemsnitlig lægeløn på ca. 580.000 kr.

TABEL 4.4

Omkostninger og tidsforbrug ved VBT og UST

Enhed	Enhedspris*	VBT Kroner og (minutter)		UST Kroner og (minutter)	
		Hvidovre (TriPath)	Odense (Cytyc)	Århus	Aalborg
Registrering (bioanalytiker og sekretær)	Bioanalytiker (5,5 kr. per min.) Sekretær (5,0 kr. per min.)	12,65 kr. (2,3 min.)	7,15 kr. (1,3 min.)	6,60 kr. (1,2 min.)	8,80 kr. (1,6 min.)
Præparering	Bioanalytiker (5,5 kr. per min.)	8,25 kr. (1,5 min.)	1,65 kr. (0,3 min.)	2,20 kr. (0,4 min.)	3,30 kr. (0,6 min.)
Oplægning, mikroskopi, konferering med læge og svarafgivelse	Bioanalytiker (5,5 kr. per min.)	24,20 kr. (4,4 min.)	40,15 kr. (7,3 min.)	73,70 kr. (13,4 min.)	73,15 kr. (13,3 min.)
Lægetid i gennemsnit	Lægetid (10 kr. per min.)	5,00 kr. (0,5 min.)	2,00 kr. (0,2 min.)	4,00 kr. (0,4 min.)	1,00 kr. (0,1 min.)
Rescreening**	Bioanalytiker (5,5 kr. per min.)	5,50 kr. (1,0 min.)	5,50 kr. (1,0 min.)	5,50 kr. (1,0 min.)	5,50 kr. (1,0 min.)
Total***		55,60 kr.	56,45 kr.	92,00 kr.	91,75 kr.

* Prisen per minut er baseret på en bioanalytikerlønudgift på 320.000 kr., samt at tidsstudiet viste, at 50% af arbejdstiden i gennemsnit anvendes på »andre aktiviteter«.

** Estimeret er baseret på et gennemsnit for de fire afdelinger.

*** Angivelse af omkostninger med to decimaler skal ikke tolkes som et udtryk for nøjagtighed af data, men fordi taksterne mv. er angivet med to decimaler.

Af tabel 4.4 fremgår, at der er en klar forskel på omkostningerne til personalelønninger ved UST sammenlignet med VBT. VBT koster 55,60 kr. (TriPath) og 56,45 kr. (Cytyc) til personale per test, og UST koster i gennemsnit 91,88 kr. Den interne variation i omkostningerne for VBT hhv. UST må siges at være meget lille, hvorfor omkostningsforskellen med stor sikkerhed kan tilskrives valget af teknik. I gennemsnit kan personaleomkostningerne ved UST opgøres til 35,86 kr. dyrere end VBT. I tabel 4.5 opgøres de samlede direkte omkostninger ved at gennemføre én screening ved de to VBT-teknikker og UST.

TABEL 4.5

De samlede direkte omkostninger ved VBT og UST

	VBT (TriPath)	VBT (Cytyc)	UST
Praktiserende læge	141,32 kr.	141,32 kr.	141,32 kr.
Ustensiler, Leasing/service	37,06 kr.	51,65 kr.	2,69 kr.
Personaleomkostninger	55,60 kr.	56,45 kr.	91,88 kr.
I alt per test	233,98 kr.	249,42 kr.	235,89 kr.

Som det ses af tabellen, er omkostningerne ved VBT fra Tripath svagt billigere end UST, og VBT fra Cytyc er den dyreste. Forskellene mellem prisen for UST og VBT (TriPath) er dog relativt lille. I afsnittet om modelanalyserne gennemføres følsomhedsanalyser for at belyse konsekvenserne af et ændret omkostningsforhold og betydningen af en mulig øget automatisering, som muliggør nedbringelsen af personaleomkostningerne, hvilket særligt vil påvirke UST.

4.4 Ændring i diagnosefordeling

Af teknologiafsnittet fremgår, at VBT reducerer andelen af uegnede celleprøver med 50%. Andelen kan dog variere meget, alt efter hvilken definition der anvendes for, hvornår en prøve er uegnet. Hvis der antages en konservativ grænse for, hvornår en prøve vurderes som uegnet, finder teknologiafsnittet, at 1% og 0,5% af prøverne foretaget ved hhv. UST og VST er uegnede. Da der i Danmark årligt foretages ca. 450.000 celleprøver, vil hhv. omkring 2.250 og 4.500 test være uegnede. Omkostningerne til gentagen prøve kan således opgøres til ca. 0,53 mio. kr. og ca. 1,06 mio. kr. ved hhv. VBT og UST. Hvis der antages et produktionstab på i gennemsnit en time ved gentagen test, kan de indirekte omkostninger⁴ forbundet med en gentagen test beregnes til 152 kr.⁵ Antages dette

4 De indirekte omkostninger udtrykker tabt produktion ved sygdom eller død. Disse omkostninger estimeres jf. de danske retningslinier ved hjælp af humankapitalmetoden, som opgør værdien af den produktion en person ville have genereret ved fravær af sygdom og død.

5 Ifølge Danmarks Statistiks databanker er 82% af kvinder i aldersgruppen 23-59 år en del af arbejdsstyrken; den gennemsnitlige arbejdsløshed angives til 7%, og den gennemsnitlige timeløn for kvinder til 199,08 kr. Alene produktivitetstab for erhvervsaktive medregnes. Det antages endvidere at de to tester tager tid at udføre og der ikke reddes levetid ved at bruge den ene test frem for den anden – hvorfor forskellen alene vedrører kvindens tid ved foretagelse af ny prøve.

beløb som dækkende, er der en merpris ved UST på yderligere 0,35 mio. kr. Hvis der anvendes en mindre konservativ definition for, hvornår en prøve er uegnet, så vil omkostningsforskellene stige tilsvarende.

Udover forskellen i andelen af uegnede prøver øges incidens af prøver med LSIL og HSIL ved introduktionen af VBT. Det betyder øgede omkostninger til udredning af kvinderne med fornyet cytologisk prøve eller kolposkopi og eventuel biopsitagning. Denne omkostning afhænger af principper for udredning i de enkelte amter. Den helbredsmæssige betydning af den øgende incidens er jf. teknologisafnittet uden dokumenteret helbredsmæssig effekt, og kontrolprogrammet varierer en del fra amt til amt. I mangel af relevante data, blev det besluttet at udelade betydningen af den øgende incidens fra modelberegningerne.⁶ I tilfælde af ny evidens på området, bør der fortages nye modelberegninger.

4.5 Modelanalyser

I forbindelse med udarbejdelsen af denne MTV blev den model, som Jon Karnon m.fl. konstruerede i forbindelse med NICE-evalueringen fra 2004 (4), anvendt i en dansk kontekst. Da modellen er opbygget på samme måde som Jon Karnon's model, henvises til denne for en mere detaljeret beskrivelse af, hvordan modellen strukturelt er opbygget. Den danske version af modellen adskiller sig dog ved, at der er anvendt danske omkostninger, ligesom modelresultatet er vurderet op i mod danske prævalensdata.⁷ Endelig afspejler den danske model screeningen, som den foregår i Danmark, altså med den dækning som typisk tilbydes i danske amter, ligesom sensitivitet, specificitet og andelen af uegnede prøver er baseret på det, der blev fundet i teknologisafnittet.⁸ Modellen er ikke søgt manipuleret yderligere, blandt andet fordi denne MTV delvist tager afsæt i de engelske modelresultater, som vurderer at VBT er et omkostningseffektivt alternativ til UST. Modellen sammenholder alene VBT-TriPath med UST, da VBT-Cytec ikke har dokumenteret anden effekt end VBT-TriPath, men er dyrere en VBT-TriPath. I baseline finder modellen ikke overraskende, at VBT-Tripath samlet set er lidt billigere end UST, men at UST har samme kliniske effekt som VBT.

Denne konklusion holder dog ikke, hvis omkostningen til screening med VBT øges med 3 kr., hvor den økonomiske fordel tipper til UST (når de diskonterede omkostninger vurderes). Således kan det konkluderes, at de økonomiske konklusioner er ekstremt følsomme over for omkostningsestimaterne for de forskellige prøver. Hvis andelen af uegnede prøver, som gentages, er hhv. 8% og 4% for UST og VBT, så skal UST være 11 kr. billigere, før det er udgiftsneutralt for sundhedsvæsenet, hvilken teknik der anvendes. Hvis de indirekte omkostninger medtages, skal forskellen være hhv. mindst 4 kr. og 17 kr., for at UST bliver økonomisk billigere at anvende.

Hvis det antages, at sensitiviteten for VBT faktisk er 7,5% højere for LSIL, og der ikke er forskel for HSIL, så finder modellen en diskonteret gennemsnitlig levetidsforlængelse for en årgang af kvinder på i alt 36 år ved brug af VBT relativt til UST. De ca. 36 år svarer i gennemsnit til ca. 0,4 dag per kvinde. Modellen finder, at samme effekt ville kunne vindes ved at øge dækningsgraden med 0,5 procentpoint. Hvis der ved vurdering af effekt i forhold til en bedre sensitivitet mv. findes en levetidsforøgelse, skal det understreges, at dette er en modelleret effekt, som ikke er eftervist i konkrete empiriske undersøgelser. I praksis vil det dog være meget vanskeligt, at dokumentere en sådan effekt i empiriske undersøgelser, hvorfor der her, som i andre studier, anvendes modellering til belysning af effekten. Et modelleret resultat er dog aldrig bedre en de antagelser, som modellen bygger på, og en central antagelse i forbindelse med den højere sensitivitet for LSIL er, at ved at flere tilfælde af LSIL bliver fundet tidligt, vil færre tilfælde udvikle sig til HSIL, og da sensitiviteten

6 Der foretages dog en følsomhedsanalyse i modelberegningerne, hvor sensitiviteten forsøgsmæssigt øges ved LSIL ved VBT.

7 De danske data for cancerincidens og modellens resultater stemte pænt overens, hvorfor det blev vurderet, at der ikke var behov for yderligere kalibrering. I baseline var den anvendte deltagerprocent 70% og andelen uegnede hhv. 1% og 0,5% for UST og VBT og at sensitiviteten og specificiteten ikke adskiller sig mellem UST og VBT. Diskontering for omkostninger og effekt blev sat til 3%, og DRG-taksterne 1305, 1307 og 1309 blev anvendt for hysterektomi, keglesnit og kolposkopi.

8 Altså samme specificitet, og sensitivitet samt 1% uegnede ved UST og 0,5% ved VBT.

ved screening for HSIL ikke er perfekt, vil det også resultere i færre cancertilfælde, som igen antages at påvirke dødeligheden.

Af andre fund finder modellen,⁹ at der totalt set kan vindes 85 diskonterede leveår ved at screene en årgang hvert andet frem for hvert tredje år, men at omkostningerne for samfundet vil stige ca. 40%. Omkostningseffektforholdet for et leveår ved øget screeningsinterval kan beregnes til ca. 254.000 kr. Til sammenligning finder modellen, at omkostningerne per leveår ved at gå fra ingen screening til screening hvert femte år for aldersgruppen 23-59 år er knap 5.600 kr., og fra screening hvert femte til hvert tredje år er ca. 71.500 kr. Effekten af at intensivere screeningsinterval fra hvert tredje år til hvert andet år svarer til den effekt, der kunne vindes ved alternativt at øge deltagerprocenten med ca. 1,5 procentpoint. Den modellerede effekt af at øge dækningsgraden fra 70% til 85% er 1.079 leveår for kohorten.

I modellen er det forsøgt at estimere betydningen af at øge aldersgrænsen for screeningsprogrammet fra 59 til 69 år. Her findes at det giver 45 flere diskonterede leveår og en diskonteret meromkostning på 12%, eller prisen på et leveår er ca. 140.000 kr. Ligesom modellens engelske ophav lider modellen dog under, at den kun modellerer antallet af cancertilfælde på en rimelig måde op til cirka 65 år. Derefter finder modellen en faldende incidens af livmoderhalskræft, mens registerdata finder en stigende incidens.¹⁰ Uoverensstemmelsen skyldes formodentlig, at datakvalitet om incidens af forstadierne til cancer er ringere uden for den periode, hvor der rutinemæssigt gennemføres livmoderhalskræftscreening. Derfor undervurderer modellen formodentlig også effekten af at øge aldersgrænsen for screeningsprogrammerne. Effekten af at begynde screeningsprogrammet ved 20 år i stedet for 23 år er ligeledes modelleret. Dette giver en modelleret effekt for kohorten på 21 diskonterede vundne leveår, og en diskonteret merudgift på 12%, svarende til en pris per leveår på ca. 312.000 kr. En udvidelse af screeningsintervallet giver fra et sundhedsøkonomisk perspektiv således mest mening i opadgående retning.

4.6 Automatisering

Som udgangspunkt var fokus for denne MTV ikke at vurdere muligheden for automatiseret mikroskopi. Men da nogle patologiafdelinger i Danmark, på grund af vanskelighed ved at rekruttere cytobioanalytikere, allerede nu har planer om at indføre automatisering, er de økonomiske konsekvenser af denne automatisering søgt belyst. Dette også set i lyset af at de økonomiske beregninger ved automatisering kan have konsekvenser for valget mellem de alternative teknikker. Spørgsmål vedrørende den kliniske effektivitet ved automatisering er ikke belyst i denne MTV-rapport. Ved en øget automatisering kan personaleomkostningerne til mikroskopi reduceres, modsat øges omkostningerne til apparatur. I tabel 4.6 og 4.7 gengives omkostningerne til undersøgelse af celleprøver på patologiafdelingerne i baseline-scenariet.

9 Modellens primære fokus er VBT mod UST – hvorfor modelresultaterne om screeningsinterval, deltagerprocent og aldersgrænse ikke er valideret i forhold til fx tidligere danske arbejder, men alene baseret på den engelske modelvalidering, hvorfor der kan være usikkerhed relateret til resultaterne. De alternative modelleringer tjener således primært til at perspektivere betydningen af evt. forskelle mellem de to teknologier.

10 Bilag 2.2.3 indeholder en grafisk præsentation af hhv. registerdata og modellerede data.

TABEL 4.6

Omkostninger, som er uafhængige af automatisering
(konstante omkostninger)

	VBT-TriPath	VBT-Cytec	UST
Registrering	12,65	7,15	7,70
Præparering	8,25	1,65	2,75
Lægetid	5,00	2,00	2,50
Rescreening	5,50	5,50	5,50
Utensiler	37,06	51,65	2,69
Beholder til HPV-test*	0,00	0,00	7,00
I alt kroner	68,46	67,95	28,14

* Der er i modellen taget hensyn til, at det er nødvendigt med en ekstra prøvebeholder, hvis man ønsker at indføre HPV-test i kombination med UST. Der kan være øgede omkostninger forbundet med modtagelse og mærkning af en ekstra beholder.

TABEL 4.7

Omkostninger uden automatisering

	VBT-TriPath	VBT-Cytec	UST
Konstante omkostninger	68,46	67,95	28,14
Mikroskopi	24,20	40,15	73,43
I alt kroner	92,66	108,10	101,57

De samme firmaer, som forhandler VBT, forhandler også semiautomatiske eller automatiske systemer til mikroskopi, som er andre metoder, der kan nedbringe personaleressourceforbruget (13-16).

Systemer til computerstyret mikroskopi forhandles af TriPath (FocalPoint). Systemet kan scanne celleprøver både ved UST og VBT. Desuden accepterer systemet varierende Papanicolaou-farvninger. 25% af celleprøverne kan arkiveres direkte som normale uden yderligere mikroskopi. Systemet er FDA-godkendt til både UST-celleprøver i 1998 og VBT-celleprøver i 2001. Cytec forhandler ikke system til computerstyret mikroskopi til frasortering af normale celleprøver.

TABEL 4.8

Omkostninger ved automatisk computerstyret mikroskopi
(autoscreening)

	VBT-TriPath	VBT-Cytec	UST-TriPath
Konstante omkostninger	68,46	Findes ikke for Cytec's system	28,14
Autoscreening*	2,75		2,75
Leasing og service af autoscreener**	11,82		14,18
Mikroskopi ved cytobioanalytiker 75% af celleprøver	18,15		55,07
I alt kroner	101,18		100,14

* Tidsstudie viste (tal fra Hvidovre, som har indført autoscreening), at der blev brugt 0,5 min. per celleprøve ved anvendelse af autoscreener, svarende til kr. 2,75.

** Der er regnet med en 80% udnyttelse og en kapacitet på 72.000 celleprøver ved VBT-TriPath og 60.000 celleprøver årligt ved UST og årlig leasing/service for TriPath's autoscreener på 496.620 kr. og 184.000 kr. i årlige serviceomkostninger (Kilde Axlab A/S (TriPath)).

Som det kan ses af tabellen, vil autoscreening fordyre VBT-TriPath-metoden, men reducere omkostningerne ved UST med kun ca.1 kr., hvorfor styrkeforholdet mellem metoderne ikke ændres.

Alternativt til autoscreening alene kan man kombinere teknikken med guidet mikroskopi. Ved TriPath (SlideWizard) system bliver celleprøverne computerstyret mikroskoperet som beskrevet ovenfor. Der frasorteres 25% af celleprøverne som normale. De resterende celleprøver markeres med 15 synsfelter, som oplagres i databasen ved hjælp af x- og y-koordinater. Et mikroskop forbundet til computerens database fører automatisk cytobioanalytikeren gennem punkterne.

Cytyc's (ThinPrep Imaging) system kan kun scanne VBT-celleprøver. Der frasorteres ingen celleprøver, men der markeres 22 synsfelter, som oplagres i databasen ved hjælp af x- og y-koordinater. Et mikroskop forbundet til computerens database fører automatisk cytobioanalytikeren gennem punkterne.

TABEL 4.9

Omkostninger ved autoscreening og guided screening

	VBT-TriPath	VBT-Cytyc	UST-TriPath
Konstante omkostninger	68,46	67,95	28,14
Autoscreening	2,75		2,75
Leasing/service autoscreener	11,82	Ikke oplyst	14,18
Guidet mikroskopi			
50% (TriPath) og 75% (Cytyc)*	6,60	10,04	6,60
Leasing af guidet screeningsystem**	2,16	24,65	2,16
Mikroskopi ved cytobioanalytiker			
25% af celleprøver	6,05	10,03	18,36
I alt kroner	97,84	115,42	72,19

* I henhold til litteraturen tager det 2,3 minutter (A. R. Chang et al. 2002) (13) at mikroskopere en UST-celleprøve guidet. I Odense er der lavet tidsstudie, som viser, at det, hvis man regner med at 25% skal mikroskoperes fuldt ud, tager 2,4 minutter at mikroskopere en VBT-celleprøve guidet. Det er skønnet at halvdelen af celleprøverne kan besvares udelukkende ved at gennemse de markerede områder med TriPath's system og 75% ved Cytyc's system.

** Der er regnet med 80% udnyttelse af et system der kan håndtere 72.000 årlige celleprøver – leasing/service for tre systemer fra TriPath's inkl. service koster 124.560 (Kilde: Axlab A/S) og systemet fra Cytyc koster i årlig afgift 1.420.000 (Kilde: Cytyc Sverige).

Det ses af tabellen at indførelse af computerstyret mikroskopi og guidet mikroskopi fordyrer både VBT-TriPath og VBT-Cytyc mens UST bliver billigere. Denne forskel skyldes at UST er betydeligt mere arbejdskraftintensiv, hvorfor en automatisering slår meget kraftigere rent økonomisk. Med automatisering og guidet mikroskopi er UST således den klart billigste teknik, og i sundhedsøkonomisk forstand den dominerende teknik. Cytyc's system til guidet mikroskopi er FDA-godkendt i 2003, mens TriPath's system til guidet mikroskopi er ansøgt FDA-godkendt for Surepath væskebase-rede præparater. Der er endnu ikke ansøgt om FDA-godkendelse af UST-systemet, men systemet anvendes allerede fx i Tyskland på syv laboratorier til ca. ½ mio. årlige UST-prøver (kilde: AxLab A/S).

Der er i beregningerne udelukkende set på omkostninger på patologiafdelingerne for undersøgelse af en celleprøve. Der er ikke medregnet konsekvenser af eventuelt ny kontrolundersøgelse ved ny celleprøve, hvis den første prøve er uegnet (der er flest uegnede ved UST) eller ny celleprøve, hvis den første prøve har vist lette forandringer (der er flest ved VBT). Det samme gælder for modelberegningerne, men forskellen i omkostningerne mellem VBT og UST samtidig med automatisk og guidet mikroskopi er så stor, at modelanalyser ikke vil ændre ved det forhold.

4.7 Delkonklusion

UST er mere personaleressourceforbrugende end VBT, omvendt er VBT mere utensilieforbrugende. Uden automatisering og guidet mikroskopi er der samlet set ikke den store økonomiske forskel mellem de to teknologier. På grund af den lavere andel af uegnede prøver er VBT dog forbundet med en marginal omkostningsfordel frem for UST, men da VBT er forbundet med flere tilfælde med mistanke om LSIL, kan VBT være dyrere end UST, hvis også omkostninger til udredning af kvinderne blev indregnet. Denne omkostning afhænger af principper for udredning af LSIL i de enkelte amter, hvor nogle anvender cytologisk kontrol, andre kolposkopi og biopsi. Helbredseffekten af denne merudredning er meget uklar, hvorfor dette ikke er indregnet i modellen. Da de to teknologier vedrørende den kliniske effektivitet vurderes som ligeværdige, vil en beslutning om

implementering af VBT frem for UST, automatisering og guidet mikroskopi i praksis afhænge af lokale forhold, fx muligheden for at opnå en rimelig pris for de væskebaserede kits, muligheden for at udnytte maskinernes kapacitet, rekrutteringsmuligheder samt omkostninger til omstillingen til VBT.

Beregningerne viste, at muligheden for at opnå besparelsen i personaletid kan opnås ved indførelse af automatisering af screeningsprocesserne. Da UST er mere personaleressourceforbrugende end VBT, ligger der et langt større potentiale i besparelser ved indførelse af disse teknikker med UST sammenlignet med VBT. Det fremgår af de beregnede eksempler, at automatisering og guidet mikroskopi ved UST får denne til at fremstå økonomisk overlegen i forhold til de væskebaserede teknikker. Det skal bemærkes, at der her ikke er taget hensyn til kvaliteten ved guidet mikroskopi, men under antagelse af en FDA-godkendelse vil FDA have vurderet, at kvaliteten mindst er sammenlignelig med manuel mikroskopi.

Modelberegningerne baseret på den engelske model identificerer derudover dækningsgrad som den helt centrale parameter for en evt. øgning af screeningsprogrammernes effekt. Det vil fra et sundhedsøkonomisk perspektiv være dyrt at ændre screeningsintervallet til hvert 2. år. Ved en betalingsvilje på ca. 140.000 per vunden leveår vil screening hvert tredje år af også de 59-69-årige være relevant.

- Tidsforbruget ved VBT er 41% mindre end ved UST.
- Der er kun lille forskel i omkostninger ved UST sammenholdt med VBT-Tripath, når teknikkerne ses isoleret, VBT-Cytec er dyrere end de to andre teknikker.
- Hvis teknikkerne kombineres med automatisk mikroskopi er UST den klart billigste.
- Ved en betalingsvilje på ca. 140.000 kr. per vunden leveår vil screening hvert tredje år af også de 59-69-årige i et sundhedsøkonomiske perspektiv være relevant.

4.8 Referencer

1

Willis B, Barton P, Permain P, Bryan S, Hyde S. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation exercise applied to the UK. Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme. York: 2005.

2

Liquid based cytology for cervical screening. Medical Services Advisory Committee. Canberra: 2002.

3

Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5 Pt 1):781-788.

4

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004; 8(20):iii, 1-iii,78.

5

Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol* 2002; 100(4):740-748.

6

Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papilloma-virus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000; 151(12):1158-1171.

7

Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* 2004; 91(1):84-91.

8

Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 1996; 40:1136-1142.

9

McGoogan E, Reith A. Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. *Acta Cytol* 1996; 40:107-119.

10

Lidang Jensen M, Fuursted PB, Svanholm H. Sammenligning af monolagsprøver og konventionelle smears. *Ugeskr Læger* 2001; 163:1270-1275.

11

Grace A, McBrearty P, Troost S, Kay E, Leader M. Comparative study: conventional cervical and ThinPrep Pap tests in a routine clinical setting. *Cytopathology* 2002; 13:200-205.

12

Cheung ANY, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW. Liquid-based cytology and conventional cervical smears. A comparison study in an asian screening population. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2003; 99:331-335.

13

Chang AR, Lin WF, Chang A, Chong KS. Can technology expedite the cervical cancer screening process. A Hong Kong experience using the AutoPap primary screening system with location-guided screening capability. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:437-443.

14

Confortini M, Bonardi L, Bulgaresi P, Cariaggi MP, Cecchini S, Ciatto S, Cipparrone I, Galanti L, Maddau C, Matucci M, Rubeca T, Troni GM, Turco P, Zappa M, Carozzi F. A feasibility study of the use of AutoPap screening system as a primary screening and location-guided rescreeing device. *Cancer. Cytopathology* 2003; 99:129-134.

15

Wilbur DC. Cervical cytology automation: an update for 2003. The end of the quest nears? *Clin Lab Med* 2003; 23:755-774.

16

Stevens MW, Milne A, Parkinson IH, Nespolon WW, Fazzalari NL, Arora N, Dodd TJ. Effectiveness of AutoPap system location-guided screening in the evaluation of cervical cytology smears. *Diagn Cytopathol* 2004; 31:94-99.

5 Organisation

5.1 Indledning

I Danmark findes der ikke et nationalt screeningsprogram mod livmoderhalskræft. Screeningsprogrammerne administreres af amterne, som har ansvaret for at indkalde kvinderne til undersøgelse. Sundhedsstyrelsen anbefalede i 1986, at kvinder i alderen 23-59 år screenes hvert tredje år.

I forberedelsesfasen til nærværende MTV gennemførtes en besøgsrunde til et udsnit af amterne, som påpegede en række forhold i relation til screeningsprogrammerne såsom en øget deltagerprocent, færre uegnede celleprøver og ensartede klassifikationssystemer, som på linje med en vurdering af VBT overfor UST havde betydning for en eventuel optimering af screeningsprogrammerne i amterne. Samtidig blev det klart, at amternes og patologiafdelingernes organisering af screeningsprogrammerne kan have betydning for valget mellem UST og VBT. På den baggrund gennemførtes en spørgeskemaundersøgelse vedrørende amternes organisering af screeningsprogrammer.

I dette kapitel gives en kort introduktion til amternes organisering af screeningsprogrammer, og en potentiel optimering af amternes organisering af screeningsprogrammer vurderes. Desuden beskrives andre teknikker, som kan have betydning for valget af UST eller VBT til præparering af celleprøver fra livmoderhalsen. Endelig vurderes eventuelle lokale- og/eller personaleforhold med betydning for valget mellem UST og VBT.

Nogle af de oplysninger fra spørgeskemaundersøgelsen, som ikke er anvendt i nærværende kapitel præsenteres i bilag 2.3.1.

5.2 Metode

Spørgeskemaet vedrørende amternes organisering af screeningsprogrammerne er udarbejdet i tæt samspil med projektgruppen. Skemaet består af en række spørgsmål fordelt inden for følgende hovedemner: screeningsprogram, præscreeningsforløb og opfølgning. Spørgeskemaundersøgelsen er gennemført i maj 2005. Skemaerne blev sendt til én patologiafdeling i hvert amt. Den pågældende patologiafdeling havde ansvaret for at besvare skemaet for hele amtet. De returnerede skemaer er enten udfyldt af den pågældende patologiafdelings ledende overlæge med ansvar for screeningsprogrammet, overlæge eller overlæge i samarbejde med ledende bioanalytiker. Der blev returneret 15 besvarelser (13 amter, H:S og Bornholms Regionskommune).¹¹

Dette kapitel er primært baseret på spørgeskemaundersøgelsen vedrørende amternes organisering af screeningsprogrammer. I afsnit 5.3 er 5.3.1 til og med 5.3.5 udelukkende baseret på svar fra spørgeskemaundersøgelsen, dog ikke tabel 5.1, som baserer sig på oplysninger fra Kræftens Bekæmpelse og søgninger i Sundhedsstyrelsens »Landsregister for Patologi« (LRP). Afsnit 5.3.6 om amternes kodepraksis er udelukkende baseret på søgninger i LRP. Alle patologiafdelinger indberetter til LRP via Patologidatabanken. Hver gang en prøve bliver besvaret, bliver prøvesvaret automatisk elektronisk overført til Patologidatabanken. Den er således landsdækkende og indeholder oplysninger om alle prøvesvar fra landets patologiafdelinger. Afsnit 5.4 er baseret på bedst tilgængelige viden på området i form af erfaringer fra patologiafdelingerne i Fyns Amt og i Nordjyllands Amt.

11 Betegnelsen amterne omfatter 13 amter, H:S, herunder Københavns og Frederiksberg Kommuner, og Bornholms Regionskommune.

5.3 Organisering af screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i Danmark

Spørgeskemaundersøgelsen belyser amternes organisering af screeningsprogrammerne, herunder generelle oplysninger om screeningsprogrammerne, overordnet organisering, tiltag i præscreeningsforløbet, forhold på patologiafdelingerne, som undersøger celleprøverne, fx brug af klassifikation og egnethedskriterier samt opfølgningsprocedurer på de gynækologiske afdelinger og/eller gynækologisk speciallægepraksis.

5.3.1 Generelle oplysninger om screeningsprogrammerne

Aldersintervaller for screening i de forskellige amter

De fleste amter opfylder Sundhedsstyrelsens anbefalinger om at gennemføre screening for livmoderhalskræft for kvinder i alderen 23-59 år hvert tredje år (1). Ribe Amt screener kvinder i alderen 20-59 år. Bornholms Regionskommune screener kvinder i alderen 20-40 år hvert tredje år og 41-59 år hvert femte år. Københavns Amt screener i alderen 25-45 år, dette ændres per 1. januar 2006 til screening af kvinder i alderen 23-59 år, som Sundhedsstyrelsen anbefaler.

Deltagerprocent og dækningsgrad

Deltagerprocent og dækningsgrad afspejler screeningsprogrammernes effektivitet i forhold til at nå målgruppen.

Følgende opgørelse af deltagerprocent og dækningsgrad er opgjort af Kræftens Bekæmpelse ved en kørsel 12. maj 2005. Tallene for deltagerprocent findes ved at dividere deltagere med alle inviterede blandt kvindelige borgere på den fælles fastsatte dato. Dækningsgrad findes ved at dividere antallet af kvinder, der har fået lavet mindst en celleprøve med antal kvinder i målgruppen, der bor i amtet på den fælles fastsatte dato. I målgruppen indgår alle kvinder, dvs. at handikappede, psykisk syge, gravide, hysterektomerede og aktivt framelde kvinder medtælles (2). Tallene kan være behæftet med usikkerhed.

TABEL 5.1

Amternes deltagerprocent og dækningsgrad*

Amt	Deltagerprocent	Dækningsgrad	Antal prøver per kvinde per 3. år** 23-59 år
Bornholms Regionskommune***	61	56	****
Frederiksborg Amt	64	71	1,3
Fyns Amt***	74	63	1,4
H:S	52	63	1,6
Københavns Amt*****	53	75	1,6
Nordjyllands Amt	49	68	1,4
Ribe Amt	58	68	1,4
Ringkjøbing Amt	54	65	1,3
Roskilde Amt	66	70	1,3
Storstrøms Amt	61	67	1,3
Sønderjyllands Amt	70	76	1,5
Vejle Amt	67	70	1,3
Vestsjællands Amt	60	67	1,3
Viborg Amt	63	69	1,4
Århus Amt	56	65	1,4

* Kilde: Kræftens bekæmpelse 2005.

** Kilde: Landsregisteret for Patologi (antal prøver) og Kræftens Bekæmpelse (antal kvinder). Tallet er udregnet ved at dividere det totale antal smear for aldersintervallet i perioden 2002-2004 registreret i Landsregisteret for Patologi med det antal kvinder i perioden, som fik foretaget en eller flere celleprøver.

*** Tallene for Bornholms Regionskommune og Fyns Amt er behæftet med fejl.

**** Inkluderet i H:S, da prøverne undersøges på Bispebjerg Hospital.

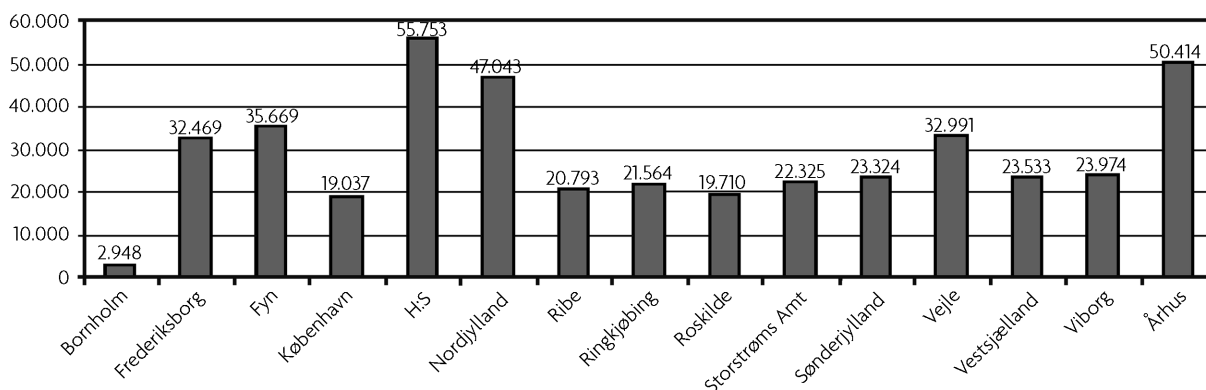
***** Aldersinterval i Københavns Amt er 25-45 år.

Deltagerprocenten varierer fra 49% til 74% og dækningsgraden varierer fra 56% til 75%. Deltagerprocenten skal dog ses i sammenhæng med dækningsgraden. Sidste kolonne i tabel 5.1 viser desuden, hvor mange celleprøver der i gennemsnit tages per kvinde i aldersintervallet 23-59 år i en treårig periode. Selvom der skal tages forbehold for forskelle i opfølgning af celleforandringer i de enkelte amter giver tallet et fingerpeg om, hvor mange opportunistiske celleprøver der bliver taget i de enkelte amter. Hvis tallet er højt, bliver der taget mange opportunistiske celleprøver, dvs. celleprøver uden for screeningsprogrammerne.

Amternes samlede antal celleprøver

Nedenstående graf er en opgørelse af amternes samlede antal celleprøver for 2004. Tallene er for de fleste amters vedkommende tal fra 2004. Tallene fra H:S og Århus Amt stammer fra 2003.

FIGUR 5.1 Amternes samlede antal celleprøver



5.3.2 Amternes overordnede administration af screeningsprogrammer

Tværfaglig gruppe eller styregruppe for amtets screeningsprogram

Alle med undtagelse af Viborg Amt har en tværfaglig gruppe. De fleste amter mødes i den tværfaglige gruppe hvert halve år. Fem amter har et kommissorium for den tværfaglige gruppe. Det drejer sig om Københavns Amt, H:S, Ribe Amt, Vestsjællands Amt og Nordjyllands Amt. De øvrige amter har ikke et formuleret kommissorium.

Administrativt ansvar

I de fleste amter er det administrative ansvar uddelegeret til én patologiafdeling, som har det administrative ansvar for screeningsprogrammerne. I Storstrøms Amt er ansvaret dog fordelt på to afdelinger og i Sønderjyllands Amt har den amtslige forvaltning ansvaret for at indkalde kvinderne til undersøgelse. I Århus Amt varetages ansvaret i et samarbejde mellem én patologiafdeling og sundhedsforvaltningen. De afdelinger, som varetager administrationen, undersøger også celleprøverne.

5.3.3 Præscreeningsforløbet

Amternes praksis, når en kvinde udebliver fra screeningsprogrammet

Alle amter har indført en rykkerprocedure overfor de kvinder, som udebliver fra undersøgelse i forbindelse med screeningsprogrammerne. Der er imidlertid forskel på, om der sendes en eller to rykkere (tabel 5.2).

TABEL 5.2

Sendes rykker ud til de kvinder, som ikke deltager i screeningsprogram mod livmoderhalskræft?

Amt	En rykker	To rykkere
Bornholms Regionskommune	X	
Frederiksborg Amt*		X
Fyns Amt		X
H:S		X
Københavns Amt*		X
Nordjyllands Amt*		X
Ribe Amt	X	
Ringkjøbing Amt	X	
Roskilde Amt		X
Storstrøms Amt	X	
Sønderjyllands Amt		X
Vejle Amt		X
Vestsjællands Amt	X	
Viborg Amt	X	
Århus Amt	X	

* Nordjyllands Amt, Frederiksborg Amt og Københavns Amt har indført den anden rykker i løbet af 2005.

De praktiserende lægers rolle i relation til screeningsprogrammer og amternes praksis overfor de praktiserende læger

En anden indfaldsvinkel til at øge deltagerprocenten kan være gennem de praktiserende læger.

I nedenstående tabel 5.3 ses amternes rykkerprocedure overfor de praktiserende læger, når en kvinde udebliver fra screeningsprogrammet.

TABEL 5.3

Sendes rykker ud til praktiserende læger med oplysning om de kvinder, som ikke deltager i screeningsprogram mod livmoderhalskræft?

Amt	En rykker	To rykkere	Ingen rykker
Bornholms Regionskommune	X		
Frederiksborg Amt*			X
Fyns Amt		X	
H:S			X
Københavns Amt*			X
Nordjyllands Amt*			X
Ribe Amt			X
Ringkjøbing Amt			X
Roskilde Amt	X		
Storstrøms Amt			X
Sønderjyllands Amt			X
Vejle Amt			X
Vestsjællands Amt	X		
Viborg Amt			X
Århus Amt	X		

De praktiserende lægers rolle i forhold til nedbringelse af antallet af uegnede celleprøver

De praktiserende læger foretager prøvetagningen fra livmoderhalsen i forbindelse med en gynækologisk undersøgelse, og har dermed stor indflydelse på celleprøvernes kvalitet. I den forbindelse er det interessant at vurdere amternes praksis i forhold til de praktiserende læger på dette område. Her viser det sig, at kun en tredjedel af amterne praktiserer en systematisk kvalitetsvurdering af celleprøver foretaget af praktiserende læger, som også inkluderer en feedback til de praktiserende læger, fx i forbindelse med mange uegnede celleprøver.

Forhold vedrørende cytobioanalytikerne

Spørgeskemaundersøgelsen viste, at amterne anvender forskellig praksis for uddannelse af cytobioanalytikere. Amterne har enten særlige uddannelsesprogrammer eller følger i et vist omfang DSPAC's anbefalinger vedrørende uddannelse af cytobioanalytikerne. Et andet interessant aspekt vedrørende cytobioanalytikernes forhold, som blev undersøgt i forbindelse med spørgeskemaundersøgelsen, var om der i amterne kunne registreres en arbejdsglidning fra patologer til cytobioanalytikere i relation til besvarelse af celleprøver. Undersøgelsen viste, at cytobioanalytikerne i alle amter besvarer uegnede/negative prøver og at cytobioanalytikerne i fire amter også besvarer positive prøver.

5.3.4 Teknikker anvendt ved undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen

I spørgeskemaundersøgelsen blev det belyst hvilke patologiafdelinger, som allerede har indført VBT. Desuden gav undersøgelsen information om andre semiautomatiske og automatiske systemer, som anvendes af patologiafdelingerne. Det blev også illustreret, om der udføres andre test på celleprøverne.

Anvendelse af UST eller VBT til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen

TABEL 5.4

Hvilke metoder anvendes til screening mod livmoderhalskræft i amterne på nuværende tidspunkt? Samt hvis VBT anvendes, hvilken metode benyttes?

Amt	UST	VBT	UST og VBT	Anvendt VBT-teknik	VBT-teknik indført hvornår
Bornholms Regionskommune	X				
Frederiksborg Amt		X		TriPath	2004
Fyns Amt		X		Cytec	2001
H:S		X		TriPath	2002
Københavns Amt	X				
Nordjyllands Amt	X				
Ribe Amt	X				
Ringkjøbing Amt	X				
Roskilde Amt	X				
Storstrøms Amt	X				
Sønderjyllands Amt	X				
Vejle Amt		X		Cytec	2005
Vestsjællands Amt	X				
Viborg Amt			X	Cytec	2004
Århus Amt			X	Cytec	2001

Ni amter anvender UST. Fire amter har indført VBT og to amter bruger de to metoder i en kombination. I Århus Amt anvendes UST. På Randers Centralsygehus, Patologisk Institut anvendes VBT på celleprøver taget af gynækologerne på Gynækologisk Afdeling på Randers Centralsygehus. I Viborg Amt er VBT indført som et pilotforsøg i marts 2004. Her anvendes VBT i forsøgsperioden kun til kvinder fra udvalgte kliniske afdelinger og udvalgte lægepraksis. Nordjyllands Amt, der i en periode har anvendt VBT i et pilotprojekt, anvender fortsat UST.

Automatiseret screening i laboratoriet

De firmaer, som sælger VBT, sælger også semiautomatiske eller automatiske systemer til mikroskopi af celleprøver. Tre amter anvender computerstyret automatiseret mikroskopi. De tre er Frederiksborg Amt, Fyns Amt og H:S. Frederiksborg Amt og H:S anvender FocalPoint fra Tripath og Fyns Amt anvender Imaging System fra Cytec. H:S har anvendt automatiseret screening siden 1999 og Fyns Amt er startet i 2005. Den sundhedsøkonomiske effekt ved at indføre semiautomatiske eller automatiske systemer er behandlet i økonomiafsnittet.

Amternes praksis vedrørende HPV-test

Infektion med humant papillomvirus (HPV) er en nødvendig faktor i ætiologien til cervixcancer. HPV-infektion ses hyppigst hos seksuelt aktive kvinder. I de fleste tilfælde er infektionen forbigående.

de og asymptomatisk, men ganske få kvinder udvikler en kronisk infektion med risiko for udvikling af cervixcancer. På nuværende tidspunkt anbefales det i litteraturen (5) at undersøge for HPV, hvis mikroskopi har vist atypiske, uklare forandringer og tabel 5.5 viser amternes praksis inden for dette område.

TABEL 5.5
Udføres HPV-test?

Amt	Ja	Nej	Nej, men der er planer om det	Ved hvilke smear diagnoser anvendes/ forventes HPV-testen anvendt	Hvilken HPV-metode anvendes/ forventes anvendt
Bornholms Regionskommune		×			
Frederiksborg Amt			×	Atypiske celler over 30 år	PCR
			(2006)		
Fyns Amt		×			
H:S		×	×	Test for HR-HPV ved atypi over 30 år	HC II fra Digene
			(efterår 2005)		
Københavns Amt			×	Atypiske celler	PCR HPV-proofer (NorChip)
			(2006)		
Nordjyllands Amt		×			
Ribe Amt		×			
Ringkjøbing Amt		×			
Roskilde Amt		×			
Storstrøms Amt		×			
Sønderjyllands Amt		×			
Vejle Amt			×	Atypi over 30 år	PCR
			(2005/2006)		
Vestsjællands Amt		×			
Viborg Amt		×			
Århus Amt	×		×	Randers: atypiske celler på VBT-prøver og portibiopsier Århus: atypiske celler	Randers: in situ hybridisering, Ventana-maskine Århus: HPV-proofer (NorChip)
	(Randers)				

5.3.5 Undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen på patologiafdelingerne

I spørgeskemaundersøgelse fra maj 2005 blev afdækket forhold vedrørende brug af egnethedskriterier, klassifikation og opfølgning af celleprøver fra livmoderhalsen, som enten var uegnede eller indeholdt abnorme celler.

TABEL 5.6

Anvendte egnethedskriterier, karakteren af uegnethed, antallet af uegnede celleprøver og konsekvens af uegnet prøve

Amt	Egnethedskriterier*	Ved manglende endocervikal komponent regnes celleprøver for uegnet	Antal uegnede celleprøver: Antal celleprøver, som anbefales gentaget, omfatter dels uegnede celleprøver og celleprøver uden endocervikale celler, hvor der som konsekvens anbefales ny prøve	Konsekvens af uegnet celleprøve
Bornholms Regionskommune	DSPAC 2000	Ja	3,2%	Ny cytologisk prøve efter mindst 1 md.
Frederiksborg Amt	DSPAC 2000	Nej	0,8%	Ny cytologisk prøve efter 3 mdr.
Fyns Amt	DSPAC 2004	Ifølge DSPAC's retningslinier	3,8%	Ny cytologisk prøve efter 3 mdr.
H:S	DSPAC 2004	Nej	0,3%	Ikke oplyst
Københavns Amt	DSPAC 2000	Ja	8,7%	Ny cytologisk prøve
Nordjyllands Amt	DSPAC 2000	Ja	5,6%	Ny cytologisk prøve/ny cytologisk prøve efter 3 mdr.
Ribe Amt	DSPAC 2000	Ja	10,2%	Ny cytologisk prøve efter 3 mdr.
Ringkjøbing Amt	DSPAC 2000 DSPAC 2004*	Ifølge DSPAC's retningslinier	0,8%	Ny cytologisk prøve
Roskilde Amt	DSPAC 2000	Ja	10,4%	Ny cytologisk prøve efter 3 mdr.
Storstrøms Amt	DSPAC 2004	Ifølge DSPAC's retningslinier	2,1%**	Ikke oplyst
Sønderjyllands Amt	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke opgjort	Ikke oplyst
Vejle Amt	DSPAC 2004	Ifølge DSPAC's retningslinier	3,7%	Ny cytologisk prøve
Vestsjællands Amt	DSPAC 2004	Ja	10%	Ny cytologisk prøve efter 3 mdr.
Viborg Amt	DSPAC 2000	Ja	4,5%	Ny cytologisk prøve
Århus Amt	DSPAC 2000 DSPAC 2004***	Ifølge DSPAC's retningslinier	2,1%	Ny cytologisk prøve

* Kriterierne for egnethed angivet i: *Anbefalede retningslinier for danske patologiafdelinger vedrørende kvalitetssikring mod livmoderhalskræft*. DSPAC 2000, svarer til egnethedskriterierne angivet i Bethesda-klassifikationerne fra 1991. Kriterier for egnethed angivet i: *Anbefalede retningslinier for danske patologiafdelinger vedrørende kvalitetssikring mod livmoderhalskræft*. DSPAC 2004, svarer til kriterierne angivet i Bethesda-klassifikationen fra 2001.

** I tallet er ikke indeholdt antal celleprøver uden endocervikale celler, hvor der som konsekvens anbefales ny prøve.

*** Bethesda 2001 anvendt i Randers siden 2003 og i Århus siden 2005.

Tabellen viser en klar sammenhæng mellem antallet af uegnede celleprøver og anvendelse af egnethedskriterier, væsentligst den konsekvens manglende endocervikale celler får.

De amter, der anbefaler prøven gentaget ved manglende endocervikal komponent, har den højeste andel af uegnede prøver. Modsat ses de amter, der ikke anbefaler en ny prøve ved manglende endocervikale celler, men lader det være op til en klinisk vurdering eller følger DSPAC's retningslinier, hvor disse celleprøver kun klassificeres om uegnede i visse situationer, at have en lavere uegnethedsprocent. I afsnit 5.3.6 redegøres yderligere for amternes praksis på området.

Klassifikation og konsekvens af diagnoser på celleprøver

TABEL 5.7

Opfølgningsforløb og klassifikation af cervixcytologiske forandringer

Amt	Klassifikation	Konsekvens af atypiske celler	Konsekvens af HPV-forandringer	Konsekvens af let dysplasi (LSIL)	Konsekvens af mindst moderat dysplasi (HSIL)
Bornholms Regionskommune		Cytologisk kontrol 6 mdr.	Cytologisk kontrol 6 mdr.	>35 år cytologisk kontrol 6 mdr. <35 år henvisning til gynækologisk speciallæge	
Frederiksborg Amt	*	Cytologisk kontrol 6 mdr.	Cytologisk kontrol 6 mdr.	Cytologisk kontrol 6 mdr.	
Fyns Amt	WHO	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Ingen kontrol	Henvisning til gynækologisk speciallæge	
H.S	**	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Ingen kontrol	Cytologisk kontrol 3 mdr.	
Københavns Amt	WHO	Cytologisk kontrol	Cytologisk kontrol	Henvisning til gynækologisk speciallæge	
Nordjyllands Amt	WHO/Patten	Cytologisk kontrol 12 mdr.	Cytologisk kontrol 12 mdr.	Cytologisk kontrol 6 mdr.	Henvisning til gynækologisk speciallæge
Ribe Amt	WHO	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Ikke oplyst	Cytologisk kontrol 3 mdr.	
Ringkjøbing Amt	WHO	Cytologisk kontrol 3-6 mdr.	Cytologisk kontrol 12 mdr.	Henvisning til gynækologisk speciallæge	
Roskilde Amt	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst	Ikke oplyst	
Storstrøms Amt	WHO	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Ingen kontrol	Cytologisk kontrol 6 mdr.	
Sønderjyllands Amt	Ikke oplyst	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Ikke oplyst	Cytologisk kontrol 3 mdr.	
Vejle Amt	WHO	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Cytologisk kontrol 12 mdr.	Cytologisk kontrol 3 mdr.	
Vestsjællands Amt	WHO	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Ikke oplyst	Cytologisk kontrol 3 mdr.	
Viborg Amt	WHO	Cytologisk kontrol 3 mdr.	Cytologisk kontrol 12 mdr.	Cytologisk kontrol 3 mdr.	
Århus Amt	WHO	Cytologisk kontrol 12 mdr.	Cytologisk kontrol 12 mdr.	Cytologisk kontrol 12 mdr.	

* Celleforandringerne opdeles i to kategorier: atypiske celler (dækker over atypiske celler, HPV-forandringer og let dysplasi) og suspekte celler (dækker over moderat dysplasi eller mere).

** Celleforandringerne opdeles i to kategorier: atypiske celler (dækker over reaktive forandringer, atypiske celler og let dysplasi) og malignitetssuspekterede celler (dækker over moderat dysplasi eller mere).

Det fremgår af ovenstående tabel, at amterne ikke anvender samme opfølgningsforløb i relation til atypiske celler, HPV-forandringer og let dysplasi. Ved moderat dysplasi henviser alle til gynækologisk speciallæge.

5.3.6 Amternes kodepraksis

Det fremgår af kapitel 2 om teknologi og resultatet af spørgeskemaundersøgelsen, at selvom danske patologer og cytobioanalytikere i 1999 anbefalede en fælles klassifikation for cytologiske diagnoser for celleprøver fra livmoderhalsen, bliver den ikke anvendt af alle patologi-afdelinger. Disse forskelle i kodepraksis især indenfor diagnosen uegnet celleprøve får betydning, når effekten af at indføre VBT skal belyses. Derfor blev der foretaget en søgning i Sundhedsstyrelsens Landsregister for Patologi.

Søgningen viste at i perioden 1998 til og med 2004 blev der anvendt 252 forskellige diagnosekoder og i 2004 alene 126. Disse forskelle i kodepraksis gør det svært at monitorere screeningsprogrammerne i de forskellige amter og har desuden betydning, når effekten af at indføre VBT skal udregnes.

Af bilag 2.3.2 fremgår tre tabeller, der viser ovenstående. Tabel 1: Diagnosefordeling for celleprøver fra livmoderhalsen 2004, tabel 2: Diagnosefordeling for celleprøver fra livmoderhalsen 2004 efter Bethesda-klassifikation og tabel 3: Uegnede celleprøver fordelt på årsag til at prøven kaldes uegnet. Samtidig redegøres for metoden ved søgningen samt en søgeprofil.

5.4 Personale- og lokaleforhold på afdelingerne af betydning for UST versus VBT

Den konventionelle metode til præparering af celleprøver fra livmoderhalsen er UST. I de følgende afsnit gennemgås personale- og lokaleforhold af betydning for beslutningen om at indføre VBT.

Undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen kan, uafhængigt af om der anvendes UST eller VBT, opdeles i fire hovedområder:

- Modtagelse og nummerering
- Præparering
- Mikroskopi og svarafgivelse
- Arkivering

I det følgende behandles disse fire punkter under overskrifterne personaleforhold og arbejdsgange samt lokaleforhold ved indførelse af VBT.

5.4.1 Personaleforhold og arbejdsgange ved indførelse af VBT

Forhold vedrørende tidsforbruget er belyst i tidsstudierapporten (bilag 1). Heraf fremgår det, at UST er mere personaleressourceforbrugende end VBT. Tidsstudiet viste, at tidsforbruget til undersøgelse af celler fra livmoderhalsen ved at anvende VBT er ca. 6,6 minutter kortere per celleprøve end tidsforbruget ved at anvende UST. Gennemsnitligt 9,9 minutter ved VBT sammenlignet med 16,5 minutter ved UST.

Derudover gør følgende forhold sig gældende.

Modtagelse og nummerering

Både Tripath's og Cytyc's (VBT) prøvebeholdere og UST celleprøver er godkendt til forsendelse med postvæsnet.

Ved UST angives laboratorienummeret på glasset med celleprøven.

Ved VBT-Cytyc sættes laboratorienummeret på prøvebeholderen, og dette nummer overføres senere automatisk til glasset med celleprøven.

Ved VBT-TriPath angives laboratorienummeret på prøvebeholderen, centrifugeglasset hvortil prøven senere omhældes samt på glasset hvortil den endelige celleprøve skal overføres.

Præparering

Præpareringsmetoderne for UST og VBT er beskrevet i teknologiafsnittet.

Ved VBT-Cytyc er der to præpareringsmaskiner: ThinPrep 2000 som er halvautomatisk med fremstilling af én prøve ad gangen. Den skal »fodres« med filter, objektglas, prøveglas og prøven skal manuelt sættes over i farrevuggen. ThinPrep 3000 er fuldautomatisk og kan tage op til 80 prøver ad gangen. Prøverne er anbragt i bakker ved udpakningen, og de sættes direkte i maskinen. Maskinen sørger for at laboratorienummeret bliver skrevet på glasset, prøven fikseres og afleveres i farrevugger direkte til at sætte på farvemaskine.

Ved ThriPath-metoden skal objektglassene coates og prøverne skal hældes op i centrifugerør, hvorefter de skal centrifugeres to gange inden de anbringes i den fuldautomatiske præpareringsmaskine med en kapacitet på 48 prøver ad gangen. Præpareringen slutter med farvning.

I modsætning til de uens udstrøgne UST-præparater er de tynde ensartede VBT præparater velegnede til monteringen af dækglass i en automatisk dækglasspålægningsmaskine.

Mikroskopi og svarafgivelse

Det kræver efteruddannelse af cytobioanalytikere og patologer at skifte fra UST til VBT. Ved både Cytyc's og Tripath's systemer kræver firmaerne, at brugerne deltager i et kursus, der skal afsluttes med en bestået test. For at kunne indføre VBT uden ressourcetilførsel eller med en minimal tilførsel har de to patologiafdelinger i Hvidovre og Odense begge benyttet sig af at uddanne superbrugere.

Ved den europæiske EFCS-Quate Aptitude Test for Cytotechnologists har det, de to sidste gange den har været afholdt i Danmark, været muligt at vælge testen på VBT.

Arkivering

Dette vil blive belyst under lokaleforhold.

Man kan konkludere, at UST er mere personaleressourceforbrugende end VBT. Samtidig skal det bemærkes, at en overgang fra UST til VBT kræver efteruddannelse af cytobioanalytikere og patologer.

5.4.2 Lokaleforhold på patologiafdelingerne ved indførelse af VBT

Modtagelse og nummerering

Ingen ændringer i lokaleforhold ved indførelse af VBT.

Præparering

Der vil være forskellige miljøkrav, afhængig af hvilke præpareringsmaskiner der anvendes.

Hvis man ved Cytyc's metode anvender den halvautomatiske T-2000 præpareringsmaskine, skal den anbringes i et stinkskab/under sug, fordi prøvebeholderen, som indeholder metanolbuffer, skal åbnes manuelt uden for præpareringsmaskinen. Ved præparering på den fuldautomatiske T-3000 er der ingen krav om udsug, da processen forgår i et lukket system. Farvningen ved Cytyc's system foregår på samme måde som ved UST. Farvemaskinen skal på tilsvarende måde stå i stinkskab.

Ved TriPath's system består præpareringsmaskinen også af et farvemodul, og som følge heraf skal præpareringsmaskinen stå i et stinkskab med sug, ligesom farvemaskinen til UST-prøver.

Mikroskopi og svarafgivelse

Vedrørende mikroskopi og svarafgivelse vil arbejdsgange og laboratorieindretning være uændret uanset om man anvender UST eller VBT.

Arkivering

Hvad enten der bruges VBT eller UST skal de farvede præparater opbevares i fem år. Da en af fordelene ved VBT er, at man har mulighed for at optimere prøvematerialet eller lave supplerende undersøgelser på restmaterialet, gemmes dette, indtil prøven er besvaret. Det kræver opbevaringsplads; hvor meget er afhængig af antal indkomne celleprøver per dag, samt hvor lang svartiden er.

Cytyc's prøvebeholdere er mærket med brandfare; hvor meget, man på grund af brandfaren må opbevare, er afhængig af størrelse og konfiguration af faciliteterne på stedet. Bortskaffelse af prøvebeholdere skal ske i henhold til laboratoriets sikkerhedsmæssige praksis.

Man kan konkludere, at de fysiske rammer ikke kræver store ændringer og således ikke væsentlige omkostninger ved overgang fra UST til VBT; dog vil VBT være mere pladskrævende, da der skal anvendes maskiner i præpareringsprocessen, og der behøves plads til opbevaring af prøvebeholdere.

5.5 Diskussion

Effektivitet af amternes screeningsprogrammer

Spørgeskemaundersøgelsen om amternes praksis vedrørende organisation af screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft afdækkede, at det var meget forskelligt fra amt til amt, både hvad angik den administrative organisation som valg af klassifikation og opfølgning af celleprøver fra livmoderhalsen.

Høj deltagerprocent og dækningsgrad er essentiel for effektiviteten af screeningsprogrammerne. Dette illustreres også i økonomiafsnittet. Der blev identificeret et udviklingspotentiale for en række

amter i forhold til at reducere andelen af opportunistiske screeninger, dvs. celleprøver foretaget uden for screeningsprogrammer.

Der blev også i spørgeskemaundersøgelsen registreret en sammenhæng mellem antallet af rykkere til kvinder, der udebliver fra screeningsprogrammet, og amternes deltagerprocent. De fem amter med den højeste deltagerprocent jf. tabel 5.1 sender to rykkere. To af amterne med den laveste deltagerprocent sender tilsvarende to rykkere til kvinderne, men det skal bemærkes, at denne praksis er startet i 2005 i de pågældende amter. En eventuel effekt af de to rykkere kan dermed ikke forventes endnu. Kræftens Bekæmpelse har på baggrund af data vedrørende deltagerprocent og dækningsgrad set på effekten af at sende to rykkere. Heraf fremgår det, at en stor andel af kvinderne – mellem 6% og 14% – først tager imod tilbuddet om undersøgelse, når de har fået den anden rykker (2).

De praktiserende lægers adfærd i relation til screeningsprogrammer kan være nøglen til at forbedre amternes deltagerprocent og mindske antallet af opportunistiske screeninger. En undersøgelse foretaget af Kræftens Bekæmpelse baseret på otte fokusgruppeinterview med i alt 48 kvinder viste, at der er en række barrierer, der gør, at den enkelte kvinde ikke bliver undersøgt for livmoderhalskræft. Undersøgelsen afdækkede syv overordnede barrierer: 1) mangelfuld og forkert viden, 2) manglende oplevelse af personlig relevans, 3) den gynækologiske undersøgelse, 4) frygten for en kræftdiagnose, 5) hvordan man har det med at gå til lægen, 6) praktiske omstændigheder og 7) kvindernes syn på screening. Undersøgelsen viste samtidig, at den praktiserende læge er en central person, som har indflydelse på barriererne. Det blev fremhævet, at lægen gerne må, eller ligefrem bør spille en større rolle ved fx at tage emnet op med kvinden (3).

I betragtning af, at de praktiserende læger kan spille en central rolle i forhold til at influere på de barrierer, som kan afholde den enkelte kvinde fra at deltage i screeningsprogrammer, er det bemærkelsesværdigt, at en del amter ikke sender rykkere til de praktiserende læger, hvis kvinden udebliver fra screeningsprogrammet. En vigtig forudsætning for at den praktiserende læge kan tage emnet op med sin patient er viden om, hvilke kvinder, der ikke deltager i screeningsprogrammerne.

Spørgeskemaundersøgelsen viste varierende praksis for uddannelse af cytobioanalytikere. En af forudsætningerne for en pålidelig og høj screeningsstandard er veluddannede og kompetente cytobioanalytikere. Kravene til cytobioanalytikernes kvalifikationer er stigende, da der i Danmark i lighed med fx England og Sverige kan registreres en arbejdsglidning fra patologer til cytobioanalytikere i form af, at cytobioanalytikerne i nogle amter også har ansvaret for at besvare en del af de positive celleprøver. Men i modsætning til fx England, Norge og Sverige er der i Danmark ingen formel videreuddannelse som sikrer, at alle cytobioanalytikere får de nødvendige kvalifikationer til at varetage screening og diagnostik af cervixcytologiske prøver.

Der er en sammenhæng mellem andelen af uegnede celleprøver og valg af egnethedskriterier. Det vil være en fordel, hvis amterne benyttede samme egnethedskriterier. Selvom danske patologer og cytobioanalytikere i 1999 anbefalede en fælles klassifikation for cytologiske diagnoser for celleprøver fra livmoderhalsen, viste opgørelse over amternes kodepraksis, at disse retningslinier ikke bliver fulgt i alle amter. Der vil her være et udviklingspotentiale for amterne/regionerne. Endvidere er der et udviklingspotentiale i forhold til at indføre systematisk kvalitetsvurdering af de celleprøver, praktiserende læger foretager.

Kontrol og opfølgningsprocedure er et andet område, som med fordel kan undersøges nærmere af det faglige miljø og gøres til genstand for et område, der kan forbedres. Der kan registreres store forskelle i amternes opfølgningsprocedure, især i forhold til de lette celleforandringer.

Andre semiautomatiske og automatiske teknikker

Generelt er der mangel på cytobioanalytikere og pga. alderssammensætning må det forventes, at efterspørgslen og mangelen på kvalificerede cytobioanalytikere vil stige i hele Danmark inden for

de nærmeste år. Indførelse af VBT eller andre semiautomatiske eller automatiske systemer kan afhjælpe denne mangel.

Test for HPV

Infektion med humant papillomvirus (HPV) er en nødvendig faktor i ætiologien til cervixcancer. Da der for øjeblikket ikke findes et behandlingstilbud til kvinder, som er HPV-positive og uden celleforandringer, er det vanskeligt at indføre HPV-test som alternativ til mikroskopi af celler fra livmoderhalsen; men anvendt som supplement til mikroskopien vil undersøgelse for HPV i særlige tilfælde dog give yderligere information. På nuværende tidspunkt anbefales det i litteraturen (5) at undersøge for HPV, hvis mikroskopi har vist atypiske, uklare forandringer, idet 10% af disse kvinder har behandlingskrævende forandringer, medens de resterende kvinder er raske og ikke behøver yderligere undersøgelser. Derudover har HPV-undersøgelsen vist sig effektiv til påvisning af recidiv af celleforandringer efter tidligere behandling af celleforandringer på livmoderhalsen.

Nogle amter har allerede indført HPV-test, hvor testen udføres på restmateriale efter fremstilling af VBT-glas med celleprøve. Denne tests indførelse skal således også ses i relation til valget mellem UST og VBT. Testen kan udføres ved begge metoder, men ved UST skal den rekvirerende læge, efter at have udstrøget materialet på et glas, ryste børste/spatel i en lille beholder med specialfremstillet væske og fremsende det sammen med UST-celleprøven.

Personale- og lokaleforhold på patologiafdelingerne

I relation til personaleforhold skal bemærkes, at UST er mere personaleressourceforbrugende end VBT, og at en overgang fra UST til VBT kræver efteruddannelse af cytobioanalytikere og patologer.

I relation til lokaleforhold vil en overgang fra UST til VBT ikke kræve store ændringer af de fysiske rammer. Det skal dog bemærkes, at VBT i forhold til UST kræver mere plads til maskiner i præpareringsprocessen og opbevaring af prøvebeholdere.

5.6 Delkonklusion

- Der er potentiale for at øge effekten af amternes screeningsprogram mod livmoderhalskræft indenfor følgende områder: nedsættelse af antallet af opportunistiske celleprøver, udsendelse af rykkerskrivelser til kvinderne og de praktiserende læger, »ensretning« af egnethedskriterier og klassifikation af celleprøverne, forbedret kontrol og opfølgningsprocedurer af positive prøver samt systematisk kvalitetsvurdering af celleprøverne med tilbagemeldinger til de praktiserende læger. Endvidere kan det overvejes at etablere en formaliseret kompetencegivende videreuddannelse for cytobioanalytikerne.
- Der er semiautomatiske og automatiske systemer til mikroskopi af celleprøverne samt test for HPV, som har betydning for valget af VBT versus UST.
- I relation til personaleforhold skal bemærkes, at UST er mere personaleressourceforbrugende end VBT, og at en overgang fra UST til VBT kræver efteruddannelse af cytobioanalytikere og patologer.

I relation til lokaleforhold vil en overgang fra UST til VBT ikke kræve store ændringer af de fysiske rammer. Det skal dog bemærkes, at VBT i forhold til UST kræver mere plads til maskiner i præpareringsprocessen og opbevaring af prøvebeholdere.

5.7 Referencer

1

Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft. Redegørelse. Planlægnings- og Visitationsudvalget. Underudvalget vedrørende Livmoderhalskræftundersøgelse. København: Sundhedsstyrelsen, 1986.

2

Seminar om screening for livmoderhalskræft. Referat. København: Kræftens Bekæmpelse, 19. maj 2005.

3

Espersen MM, Holten IW. Barrierer for screening for livmoderhalskræft. Ugeskr Læger 2005; 167(46):4371-4374.

4

Anbefalede retningslinjer for danske patologiafdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft. DSPAC. Januar 2000, opdateret 01.10.04.

5

Kjær SK et al. Vejledende retningslinier for anvendelse af HPV-testning i Danmark. Klaringsrapport nr. 8. København: DADL, 2002. <http://www.dadlnet.dk/klaringsrapporter/2002-08/2002-08-0.htm>.

6 Samlet vurdering og perspektivering

Denne MTV-rapport sammenligner den kliniske og sundhedsøkonomiske effektivitet ved to metoder til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen i screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft: den konventionelle udstrygnings- (smear) teknik (UST) og den nyere væskebaserede teknik (VBT). Resultaterne relateres til patientperspektivet samt til andre automatiske og semiautomatiske systemer anvendt ved undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen. Desuden belyses amternes praksis i de nuværende danske screeningsprogrammer.

I forberedelsesfasen til nærværende MTV gennemførtes en besøgsrunde til et udsnit af amterne. Der blev peget på en række forhold i relation til screeningsprogrammerne såsom en øget dækningsgrad, færre uegnede celleprøver og ensartede klassifikations- og kodesystemer, som på linje med en vurdering af VBT og UST havde betydning for en eventuel optimering af screeningsprogrammerne i amterne. Samtidig blev det klart, at amternes og patologiafdelingernes organisering af screeningsprogrammerne kan have betydning for valget mellem UST og VBT.

Formålet med denne MTV var på et evidensbaseret grundlag at vurdere VBT og UST og beskrive de afledte konsekvenser i en dansk kontekst. Der blev fundet fem MTV-rapporter og seks reviewartikler fra perioden 2000-2005. I de 11 publikationer indgik stort set de samme primærartikler, men konklusionerne var forskellige. Forskellige konklusioner kan forekomme, når de videnskabelige resultater tolkes ind i de nationale kontekster. Tre af MTV-rapporterne og en af reviewartiklerne konkluderede, at der var en sundhedsøkonomisk effekt ved at indføre VBT til erstatning for UST, mens to MTV-rapporter og fem reviewartikler konkluderede, at der ikke var videnskabeligt belæg for at sige, at der var forskel i den kliniske effektivitet ved de to metoder.

Der blev fundet 41 primærartikler for perioden 1996-2005. I 37 af de 41 primærartikler var det muligt at bedømme antallet (incidensen) af cytologiske diagnoser opgjort efter den internationalt anvendte Bethesda-klassifikation. Seks af artiklerne opfyldte denne MTV-rapports kriterium om at mindst 30% af de positive cytologiske diagnoser blev verificeret og mindst 10% af de negative. I fem af disse artikler var resultaterne dog ikke angivet på en sådan måde, at det med sikkerhed var muligt at vurdere den kliniske effektivitet ved de to metoder målt ved sensitiviteten og specificiteten. I kun én artikel var dette muligt og man fandt her en større klinisk effekt af UST sammenlignet med VBT.

Hovedkonklusionerne ved gennemgang af den kliniske litteratur var, at der ved indførelse af VBT til erstatning for UST sker en stigning i antallet af celleprøver med abnorme fund. Der er imidlertid ikke videnskabelige data, der giver belæg for, at stigningen i antallet af celleprøver med abnorme forandringer betyder en stigning i den kliniske effektivitet. Ved indførelse af VBT falder antallet af uegnede celleprøver. Vedrørende antallet af celleprøver med atypiske, uklare forandringer fandt man i en dansk undersøgelse et fald på 40% ved indførelse af VBT, men i litteraturen bedømt samlet holdt antallet sig konstant.

Som baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse blev der identificeret seks egentlige originale sundhedsøkonomiske studier, som belyste økonomiske fordele og ulemper relativt til effekten for VBT i sammenligning med UST. Med undtagelse af et studie, fandt studierne, at omkostningerne per vundet leveår ved brug af VBT i forhold til UST ligger i intervallet 70.000 til 250.000 kr., dvs. en pris for et leveår, som af mange vil anses for værende omkostningseffektivt.

Forskellen i omkostningseffektratioen kan i væsentligt omfang tilskrives tre centrale antagelser: 1) hvor stor en del af patienterne der skal have foretaget en gentagen test, 2) de marginale omkostninger ved VBT relativt til UST og 3) forskelle i sensitivitet. Denne MTV-analyse har derfor haft fokus på at opnå gode danske estimater for netop disse parametre.

Ved beslutning om anvendelse af UST eller VBT i Danmark er det nødvendigt at se på indførelse af VBT i relation til andre automatiske og semiautomatiske systemer ved undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen. VBT blev netop udviklet blandt andet med henblik på at indføre disse systemer. I denne MTV-rapport er der udelukkende set på den sundhedsøkonomiske effekt, mens den kliniske effekt af automatisering ikke er belyst. Analysen viser, at for nuværende er UST kombineret med automatisk mikroskopi og semiautomatisk guidet mikroskopi den billigste løsning.

I dag organiseres og administreres screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i Danmark af amterne. Det fremgår af denne MTV-rapport, at der er meget forskellig praksis i de enkelte amter. I præscreeningsfasen er der forskellige retningslinier for udsendelse af rykkere til kvinderne og de praktiserende læger. Især de praktiserende læger kan spille en central rolle i forhold til at få flere kvinder til at følge screeningsprogrammet. Kun en tredjedel af amterne sender i dag rykkere til de praktiserende læger, hvis kvinden udebliver fra undersøgelse i forbindelse med screeningsprogrammer.

I forbindelse med selve undersøgelsen af celleprøver anvendes der forskellige klassifikationer og diagnosekodninger. Amterne anvender desuden forskellige teknikker til undersøgelser af celleprøver fra livmoderhalsen: VBT, UST, automatiske og semiautomatiske systemer til mikroskopi og HPV-testning. I opfølgningsprogrammet er der forskellig praksis for kvalitetskontrol og for opfølgning af kvinder med abnorme celleprøver.

Desuden viser opgørelser over antallet af celleprøver, at der bliver taget mange celleprøver uden for screeningsprogrammerne (opportunistiske celleprøver).

Samlet set er der således, udover valg af enten brug af UST eller VBT til vurdering af celleprøver, adskillige optimeringsmuligheder i de eksisterende programmer for screening mod livmoderhalskræft.

Igangværende og fremtidigt forsknings- og udviklingsarbejde

Forskningstiltag

Der efterlyses studier med et gennemtænkt studiedesign til sammenligning af UST og VBT til præparation af celleprøver fra livmoderhalsen. Det drejer sig især om verifikationen af de cytologiske diagnoser. De cytologiske diagnoser for hele populationen skal verificeres med den samme metode for både negative og positive diagnoser og undersøgelserne skal foregå blindet.

For at kunne udregne sensitivitet og specificitet skal undersøgelserne opfylde nedenstående krav. Hvis disse krav ikke opfyldes kan det give bias til fordel for den nye test.

- Testpopulationen skal svare til den population, hvor testen skal anvendes.
- Der skal beskrives kriterier for både test og verifikationsmetode.
- Testresultat skal foregå blindet.
- Verifikationen skal foregå blindet.
- Det skal beskrives, hvad man forstår ved en positiv test.
- Verifikation skal foregå ved en anden metode end den der testes.
- Verifikation af positive og negative test skal foregå med samme metode.
- Alle testresultater skal verificeres, eventuelt skal en tilfældig udvalgt delmængde af både positive og negative testresultater verificeres.

Idet der er mange interesseparter i udviklingen og brugen af teknikker og udstyr til undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen, skal der være særlig opmærksomhed på konfliktende interesser ved gennemførelsen af forskningsprojekter.

Dækningsgraden i screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft

Ca. 30% af de kvinder, som er omfattet af screeningsprogrammer mod livmoderhalskræft i Danmark, møder ikke op til screening eller får taget en celleprøve på anden måde. Hvis man ønsker at kende risikoprofilen, kan der iværksættes en kortlægning af disse kvinder.

HPV-test

Et enkelt amt har allerede indført HPV-test som et tillæg til screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft og flere amter har planer om at indføre HPV-test. Der findes forskellige metoder til at udføre HPV-test, og det fremgår af spørgeskemaundersøgelsen, at der er forskel på, hvilke planer man har i de forskellige amter. Det kunne være hensigtsmæssig at få beskrevet dette forhold nærmere og samtidig foretage en evaluering af konsekvenserne af brugen af HPV-test, som anbefalet i Klaringsrapport fra 2002: <http://www.dk/klaringsrapporter/2002-08/2002-08.htm#23>.

Vaccine mod livmoderhalskræft

Forskning har vist, at et seksuelt overført virus, humant papillomvirus (HPV), er en nødvendig faktor for udvikling af celleforandringer og livmoderhalskræft. Der findes endnu ikke en effektiv behandling mod HPV-infektion, der da også i de fleste tilfælde forsvinder af sig selv. Enkelte kvinder får imidlertid en kronisk infektion med stærkt øget risiko for udvikling af svære celleforandringer på livmoderhalsen samt for livmoderhalskræft. Der er mange forskellige typer af HPV, men der er to typer (16 og 18), som forekommer ved ca. 75% af kræfttilfældene på livmoderhalsen.

Da HPV-infektion ikke kan forhindres i at opstå, har forskningen koncentreret sig om fremstilling af forebyggende vacciner. Flere udenlandske studier har vist, at vaccination er sikker (uden bivirkninger), og at den skaber immunitet overfor HPV. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at bestemme varigheden af vaccins virkning og behovet for en evt. booster-vaccine (revaccination).

- Det overvejes nu at vaccinere alle unge i Danmark mod HPV-infektion inden de bliver seksuelt aktive.
- I lande som Danmark med et velfungerende screeningsprogram vil der fortsat være behov for screening med henblik på at påvise og behandle forandringer hos kvinder, der fik HPV-infektion før mulighed for vaccination eller som har fået infektion med HPV-typer, der ikke dækkes af vaccinen.