

## Automatiserade cytologimetoder kan ännu inte ersätta traditionella metoder

II I hela i-världen bedrivs screening i syfte att förebygga cervixcancer. Instrumentet som används, exfoliativ cytologi, har i sin grund varit oförändrat sedan 1940-talet. Metoden är manuell, arbetskrävande, subjektiv och utförs med skiftande kvalitet. En industri byggs nu upp som lanserar komplement och alternativ till traditionell cytologi. Man nöjer sig inte alltid med marknadsföring till professionen. Till exempel i Nya Zeeland går företag ut till allmänheten med uppmaningar att kvinnor ska begära (och själva betala) för prov som påstås erbjuda ett bättre skydd mot cancer. De två mest uppmärksammade och mest marknadsförda komplementen är »liquid-based cytology« (vätskebaseerad cytologi, VBC) och »automated screening« (automatiserad undersökning av cytologprover, AC).

SBU:s systerorganisation i Nya Zeeland, NZHTA, publicerade nyligen en systematisk litteraturgenomgång av metoderna. Översikten gäller arbeten publicerade januari 1997 – maj 2000 och tar vid där ett tidigare arbete, publicerat av Australian Health Technology Advisory Committee, slutade. Med sökstrategin påträffades över 700 artiklar från vilka 26 vaskades fram efter redovisade inklusions- och exklusionskriterier. Tio artiklar värderade ThinPrep och tre den andra VBC-metoden Auto Cyte Prep. I två artiklar utvärderades den enda idag existerande AC-metoden, AutoPap, fem var analyser av kostnadseffektivitet och ytterligare sex översiktsartiklar/metaanalyser. Avsikten var att värdera nyttan av metoderna i Nya Zeelands screeningprogram, som liknar de rekommendationer som Socialstyrelsen utfärdat för de svenska sjukvårdshuvudmännen. Detek-

tionsgränsen sattes till HSIL, vilket med svensk terminologi motsvaras av lesioner med medelsvår dysplasi eller »värrer« (CIN2+).

NZHTA har en hel del metodologisk kritik mot de genomgångna studierna. Ingen av VBC-studierna är randomiserad. De flesta har använt historiska kontroller eller kontroller i andra populationer med okänd eller tveksam jämförbarhet, vilket kan ge en rad olika bias. Två studier har försökt komma förbi detta genom att låta ta två prov från samma kvinna, något som dels missgynnar det sist tagna provet, dels har proven tagits ur högriskpopulationer vilket bl a inte tillåter beräkningar av prediktiva värden som är relevanta för populationsbaserad screening. Industrifinansiering har ett negativt meritvärde.

En genomgående kritik av alla originalartiklar utom en är att de saknar verifiering av negativa prov. Detta omöjliggör exakta analyser av specificitet och sensitivitet. Författaren medger samtidigt de etiska och praktiska problem som kolposkopi och biopsier på kvinnor utan cytologatypier innebär. Expertpaneler med oberoende cytologer, som granskar negativa prov, är den något tveksamma nödlösning som NZHTA för fram. Histologi är som alltid i dessa sammanhang golden standard men dessvärre undviks sorgfälligt det metodologiska problemet att biopsier är beroende av en undersökningsmetod (kolposkopi) med sensitivitet och specificitet som är jämförbar med just cytologi.

Automatiserad cytologi (AutoPap) hade undersökts kombinerat för kvalitetskontroll och primärundersökning. I det senare fallet fick maskinen sortera ut de mest normala proven, maximalt 25

procent behöver då inte undersökas manuellt. Det förelåg ingen skillnad i detektion av HSIL+.

Arbetet har en förtjänstfull diskussion kring kostnadseffektivitet och tar in begreppet »societal cost« där även livskvalitetsaspekter hos kvinnor som deltar i screeningprogrammet ingår, exempelvis tidsspillan och oro vid besked om avvikande provsvar.

Konklusionen är att några slutsatser om metodernas sensitivitet och specificitet inte kan dras, och att det sålunda inte finns några bevis för förbättrad detektion av höggradiga (CIN2+) förändringar. Kostnadseffektiviteten, som är beroende av metodernas sensitivitet och specificitet, blir därmed också svårbedömd. Ju sämre laboratoriestandarden är, desto större är sannolikheten att man kan påvisa en förbättring med de nya metoderna. Introduktion av nya screeningmetoder i avsikt att förbättra sensitivitet riskerar att göra detta på specificitetens bekostnad – screeningens Skylla och Karybdis. Små försämringar av specificitet kan ge dramatiska fördyringar. Traditionell cytologi, som enligt rapporten förebygger 93 procent av cervixcancerfallen vid screening vart tredje år och fullt deltagande, rekommenderas vara basen för screening mot denna sjukdom även i fortsättningen.

**Björn Strander**

*bjorn.strander@swipnet.se*

*Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices – A systematic review of the literature. NZHTA Reports, 2000; Issue 3 (<http://nzhta.chmeds.ac.nz/csv3n1.htm>)*

## I korthet

### Evidensbaserad medicin har försummat biverkningarna

II De systematiska översikter som utgör ryggraden i EBM handlar oftast om att utvärdera behandlingar med fokus på kliniskt robusta effektmått såsom överlevnad, komplikationer eller kostnadseffektivitet. Kunskap om behandlingarnas säkerhet är lika viktiga när evidensbaserade beslut ska fattas avseende värdet av en viss metod, såsom läkemedel, kirurgi, psykologiska eller fysikaliska behandlingar. Ändå finner läsaren biverkningar och andra baksidor av behandlingar styvmoderligt behandlade i

tunga kunskapsunderlag, såväl Cochranöversikter som SBU-rapporter. En genomgång av systematiska översikter noterade i Medline styrker denna uppfattning.

Under femårsperioden 1986–1990 redovisades och värderades »harm/safety« i 3 procent av översikterna. Under nästa femårsperiod ökade andelen till 6 procent för att de senaste åren hamna på ca 1 procent.

Även om det skett en viss förbättring är läget fortfarande mycket otillfredsställande. Författarna pekar ut problemet som sammanhänger med att de systematiska översikterna strikt begränsas till randomiserade kliniska undersök-

ningar. Det är dock välkänt att en stor del av problemet med behandlingsmetoder inte kommer att identifieras under korta behandlingstider i begränsade grupper. Lösningen är att för bedömning av »harm« inkludera data från t ex fallrapporter, farmakovigilansstudier och »post-marketing surveillance«. Utan resultat från sådana komplementära studiedesigner kan aldrig den kritiska frågan besvaras på ett rigoröst sätt: gör denna behandlingsmetod mer nytta än skada?

*Ernst E, Pittler MH. Systematic reviews neglect safety issues. Arch Intern Med 2001; 161: 125-6*