Hjemmeopsamlede prøver til undersøgelse for humant papillomvirus i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft

Mette Tranberg[1] & Berit Andersen[1, 2]

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers
2) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2018;180:V07180475

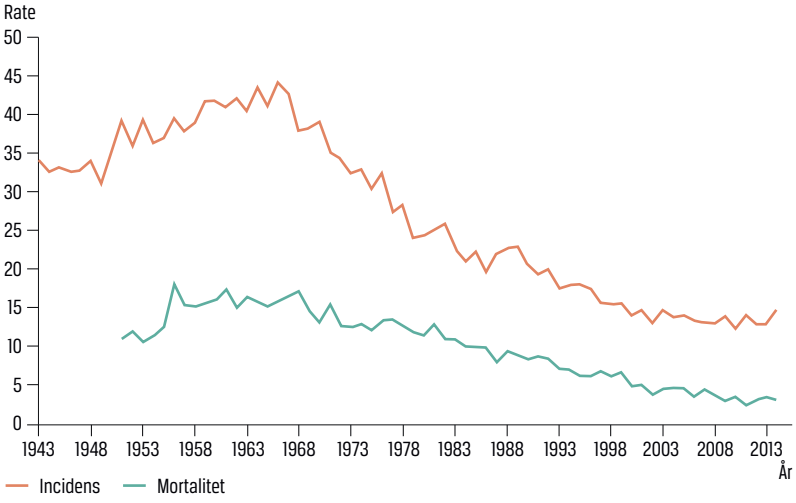
Danske kvinder i alderen 23-64 år tilbydes rutinemæssigt og systematisk screening for forstadier til livmoderhalskræft. Kvinderne får taget en celleprøve med væskebaseret teknik ved en gynækologisk undersøgelse hos lægen, og prøven analyseres med primær mikroskopi for 23-59-årige og primær højrisiko-humant papillomvirus (hrHPV)-analyse for 60-64-årige [1]. Screeningsprogrammet har medført et væsentligt fald i incidensen og mortaliteten af livmoderhalskræft, men i de seneste 15 år er antallet af livmoderhalskræfttilfælde stagneret, hvilket sandsynligvis væsentligst skyldes lav deltagelse og dækningsgrad (**Figur 1**) [2, 3] og muligvis også den velkendte sociale ulighed i deltagelsen [4, 5]. Den seneste opgørelse fra Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening viser, at 74% af målgruppen er blevet undersøgt inden for de seneste 3,5 år (23-49-årige) og 5,5 år (50-64-årige) [6]. Kvinder, der ikke er blevet undersøgt inden for screeningsintervallet, inviteres. Deltagelsen et år efter invitation er 64% på landsplan [6].

Da ca. 45% af alle incidente livmoderhalskræfttilfælde samtidig forekommer hos kvinder med insufficient screeningshistorik [7], har Sundhedsstyrelsen senest i de nyeste anbefalinger fra 2018 efterspurgt nye tiltag for at øge deltagelsen i programmet [8]. Danske studier tyder på, at praktiske forhold ved lægebesøget og ubehag ved den gynækologiske undersøgelse i mange tilfælde afholder kvinder fra at deltage [9, 10]. Disse barrierer kan imødegås ved at tilbyde ikkedeltagende kvinder mulighed for selv at tage en screeningsprøve i hjemmet. Ved en hjemmeopsamlet prøve modtager kvinden et prøvekit med prøvetagningsudstyr, instruktioner og svarkuvert, som gør det muligt for hende selv at tage en vaginalprøve, som sendes direkte til et laboratorium til hrHPV-analyse.

I denne artikel redegøres der for den eksisterende litteratur, inkl. nyere danske forskningsresultater, om anvendeligheden af hjemmeopsamlede prøver til undersøgelse for hrHPV med særligt fokus på øget screeningsdeltagelse og komplians til opfølgende udredning med henblik på at forbedre forebyggelsen af livmoderhalskræft.

FIGUR 1

Aldersstandardiserede incidens- og mortalitetsrater af livmoderhalskræft pr. 100.000 kvinder i Danmark, 1943-2014. (Udtrukket fra NORDCAN-databasen den 11. maj 2018).



HOVEDBUDSKABER

- I Danmark inviteres kvinder til screening for forstadier til livmoderhalskræft med undersøgelse hos egen læge hvert tredje år i alderen 23-49 år og hvert femte år i alderen 50-64 år.
- Hjemmeopsamlede prøver til analyse for højrisiko-humant papillomvirus har vist en høj diagnostisk sikkerhed, og tilbud om hjemmeopsamlet prøve øger deltagelsen i screeningsprogrammet væsentligt.
- Hjemmeopsamlede prøver har potentiale til at forbedre forebyggelsen af livmoderhalskræft blandt kvinder, som ellers sjældent deltager i screening for livmoderhalskræft.

DIAGNOSTISK SIKKERHED

I en metanalyse har man konkluderet, at hrHPV-analyse af hjemmeopsamlede prøver på materiale fra vagina var en lige så sikker metode til detektering af underliggende moderate cervikalintraepitelialneoplasi eller derover (CIN2+) (guldstandard) som hrHPV-analyse af lægeopsamlede prøver, forudsat at der blev benyttet specifikke klinisk validerede polymerasekæde-

reaktionsbaserede DNA-teknikker til hrHPV-analyserne (relativ sensitivitet: 0,98, 95% konfidens-interval (KI): 0,95-1,02%; relativ specificitet: 1,02, 95% KI: 0,94-1,09%) [11, 12]. I de inkluderede studier benyttede man forskellige prøvetagningsudstyr såsom plastikbørste, podepind, skyllevæske og tampon til opsamling af vaginalt materiale. I metaanalysen fandt man ingen sammenhæng mellem type af prøvetagningsudstyr og diagnostisk sikkerhed, men konkluderede, at flere studier er nødvendige, før det kan afgøres, om nogle kombinationer af prøvetagningsudstyr og hrHPV-DNA-test er bedre end andre [11].

EFFEKT PÅ DELTAGELSE

Tilbud om hjemmeopsamlede prøver har vist sig at øge deltagelsen i screening, og invitationsstrategien har betydning for, hvor stor effekten er (**Figur 2**).

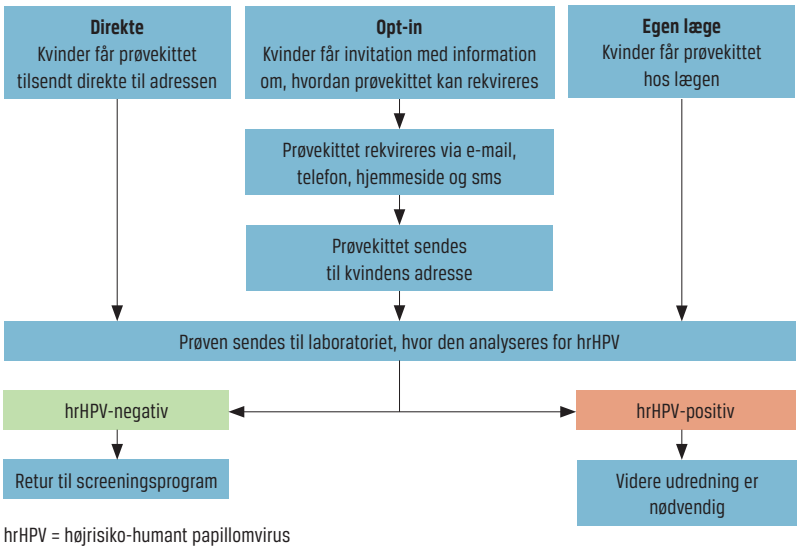
I en metaanalyse fra 2015 baseret på randomiserede studier har man undersøgt, om effekten af et tilbud om hjemmeopsamlede prøver til ikkedeltagende kvinder afhang af, om kittet blev sendt direkte og uopfordret til kvindens hjem, eller om hun fik en invitation med muligheden for selv at rekvirere kittet (*opt-in*) [13]. De poolede resultater viste, at sammenholdt med invitation eller påmindelse om ordinær screening var det kun direkte fremsendelse af kittet til kvindens hjem, som resulterede i signifikant øget deltagelse (12,6%; 95% KI: 9,3-15,9%), mens *opt-in*-strategien ikke havde nogen signifikant effekt (0,2%; 95% KI: –4,5-4,9%) [13]. Den manglende effekt af *opt-in*-strategien skal tolkes med forsigtighed, da konklusionen er baseret på få studier [13]. En tredje invitationsstrategi er blevet anvendt i et engelsk pilotstudie, hvor egen læge distribuerede kittet til ikkedeltagende kvinder, når de opsøgte praksis i anden sammenhæng. Af de kvinder, som blev tilbudt mulighed for en hjemmeopsamlet prøve, valgte 45% (95% KI: 40,9-48,7%) at returnere prøven [14].

Randomiserede studier (hvoraf nogle er inkluderet i ovenstående metaanalyse) udført i europæiske lande med organiserede screeningsprogrammer har vist, at når man sendte kittet direkte til kvinder, der ikke havde reageret på invitation eller påmindelse om screening, deltog 5,7-24,3% flere, hvis de kunne vælge, om de ville undersøges af lægen eller tage en hjemmeopsamlet prøve, end hvis de kun kunne vælge en gynækologisk undersøgelse [15, 16].

Hos kvinder, der vedvarende udeblev fra screening (≥ 6 år), har man i randomiserede studier dokumenteret, at direkte tilsendelse af kittet signifikant øgede deltagelsen med 5,7-30,0% sammenlignet med invitation til ordinær screening [17-19]. Samme tendens blev fundet i et svensk randomiseret studie med kvinder, der vedvarende udeblev fra screening, hvor *opt-in*-strategien øgede deltagelsen signifikant med 13,9% sammenlignet med invitation til ordinær screening [20].

FIGUR 2

Skematisk oversigt over invitationsstrategier, der er anvendt i europæiske randomiserede studier.



hrHPV = højrisiko-humant papillomvirus

I to danske studier har man undersøgt effekten af tilbud om hjemmeopsamlede prøver til ikkedeltagende kvinder [21, 22].

I Region Hovedstaden blev kvinder, der var i alderen 27-65 år og ikke havde deltaget i screening i længere tid (4-6 år), tilbudt at foretage en hjemmeopsamlet prøve. Kvinderne skulle selv rekvirere kittet (*opt-in*) [21]. Deltagelsen blev målt til 30% (95% KI: 29,5-30,7%) [21], og tallene fra studiet viste en hrHPV-prævalens på 11,3% (95% KI: 10,4-12,2%) blandt de kvinder, som indsendte en hjemmeopsamlet prøve [23]. Tilbuddet om hjemmeopsamlet prøve havde signifikant større effekt hos kvinder (≥ 34 år), der inden for de seneste ti år (28,0%; 95% KI: 26,7-28,6%) var blevet screenet, end hos dem der ikke var blevet screenet i mere end ti år (16,0%; 95% KI:15,2-16,6%) [21].

I et randomiseret studie i Region Midtjylland blandt kvinder, der var i alderen 30-64 år og ikke havde deltaget trods invitation og første påmindelse, fandt man, at de kvinder, som fik tilsendt kittet direkte, havde signifikant højere deltagelse (38,0%; 95% KI: 36,4-39,7%) end dem, der kunne rekvirere kittet (30,9%; 95% KI: 29,3-32,5%), eller som modtog en standard anden påmindelse om at få taget en celleprøve hos lægen (25,2%; 95% KI: 23,7-26,8%) [22]. HrHPV-prævalensen blev målt til 13,0% (95% KI: 10,9-15,4%) hos kvinder, der foretog en hjemmeopsamlet prøve. For kvinder, der ikke tidligere var blevet screenet (i forudgående 7-15 år, afhængigt af alder), blev deltagelsen mere end fordoblet, da man sendte kittet direkte (19,9%; 95% KI: 16,8-23,3%), i forhold til ved standardproceduren (7,2%; 95% KI: 5,2-9,7%), men *opt-in*-strategien havde ingen

signifikant effekt på deltagelsen blandt disse kvinder (8,7%; 95% KI: 6,6-11,3%) [22]. I en opfølgning af samme studie blev det påvist, at mulighed for hjemmeopsamlede prøver havde særlig stor effekt hos kvinder med vestlig indvandrerbaggrund (34,3%; 95% KI: 27,9-41,1%) og hos kvinder på overførselsindkomst (32,3%; 95% KI: 28,0-36,8%), hvis kittet blev sendt direkte, sammenlignet med en standard anden påmindelse (hhv. 16,2%; 95% KI: 11,8-21,5% og 17,1%; 95% KI: 13,9-20,7%) [24]. Til sammenligning havde *opt-in*-strategien ingen signifikant effekt hos kvinder med indvandrerbaggrund [24].

Den forventede effekt af tilbuddet om hjemmeopsamlede prøver på den totale screeningsdeltagelse (målt et år efter invitation) blandt 30-64-årigeinviterede kvinder er blevet estimeret til 74,0% (95% KI: 73,6-74,4%), hvis prøvekittet blev sendt direkte, og 71,0% (95% KI: 70,6-71,4%), hvis prøvekittet skulle rekvireres [22].

KOMPLIANS TIL OPFØLGENDE UDREDNING

Hjemmeopsamlede prøver har kun den ønskede effekt, hvis kvinderne med hrHPV-positive prøver efterfølgende bliver fulgt op med undersøgelse hos lægen.

Studier har vist, at blandt de kvinder, som bliver testet hrHPV-positiv i deres hjemmeopsamlede prøve, fortsætter 59-100% til opfølgende udredning [20, 25]. Studiet med en kompliansrate på 100% var karakteriseret ved en intensiv opfølgningsprotokol, hvor ikkekompliante kvinder blev kontaktet telefonisk gentagne gange [20]. Poolede resultater fra en metaanalyse har vist, at 82,2% (95% KI: 65,8-94,4%) af de kvinder, som blev testet positive for hrHPV i en hjemmeopsamlet prøve, fortsatte til opfølgende udredning [13].

De danske studier viste, at henholdsvis 95,8% (95% KI: 90,4-98,6%) [22] og 86,8% (95% KI: 84,0-89,1%) [26] af de hrHPV-positive kvinder mødte op til den anbefalede cytologi-*triage* hos lægen. Forskellen i komplianse mellem studier kan skyldes forskelle i studiepopulationer eller forskelle i den opfølgningsperiode, som man har valgt at måle på. I de danske studier er der forskelle i studiepopulationer og opfølgningsperioder (hhv. seks og 18 måneder i Region Midtjylland og Region Hovedstaden), mens man i begge studier anvendte skriftligt prøvesvar til kvinden med kopi til lægen.

FORDELE OG ULEMPER VED HJEMMEOPSAMLEDE PRØVER

Dansk og international forskning tyder på, at tilbud om hjemmeopsamlede prøver øger deltagelsen, også blandt kvinder, som vedvarende er udeblevet fra screening [13, 21, 22]. Det er desuden påvist, at visse udsatte grupper har særlig effekt af tilbuddet [24]. Dermed kan hjemmeopsamlede prøver bidrage til forbedret forebyggelse af livmoderhalskræft.

Når en hrHPV-analyse anvendes som primær screeningsmetode, anses *triage* som nødvendig for at øge specificiteten og derved reducere antallet af falsk positive testresultater [27]. Når den primære hrHPV-analyse udføres på en konventionel celleprøve, der er taget med væskebaseret teknik, kan *triage* udføres direkte på den primære prøve, men der er (endnu) ingen kommercielle og Food and Drug-godkendte *triage*-metoder tilgængelig til brug på hjemmeopsamlede prøver. Det betyder, at alle kvinder med hrHPV-positive hjemmeopsamlede prøver skal henvises til lægen for med væskebaseret teknik at få taget en celleprøve, der kan undersøges for, om der også er celleforandringer, som kræver behandling. Studiet fra Region Midtjylland viste, at ca. 60% af kvinderne, der havde en hrHPV-positiv hjemmeopsamlet prøve, havde normal cytologi ved opfølgning. Disse kvinder kan være blevet (unødigt) bekymrede i ventetiden på undersøgelse hos lægen og ventetiden på svar på celleprøven, ligesom den dobbelte undersøgelse af disse kvinder vil være dyrere for samfundet end en primær lægeopsamlet prøve. Omvendt har kvinder med hrHPV-negative hjemmeopsamlede prøver sparet undersøgelsen hos lægen.

PERSPEKTIVER

Siden 2017 er hollandske kvinder, der ikke har deltaget i screening trods invitation, blevet tilbudt at rekvirere et prøvekit [28]. I Australien har myndighederne valgt, at egen læge distribuerer kittet til kvinder, som har insufficient screeningshistorik [29]. I Region Hovedstaden får kvinder, som i længere tid ikke har fået taget en celleprøve (4-6 år) tilsendt et tilbud om at rekvirere et kit [8].

Der er netop offentliggjort nye anbefalinger for det danske screeningsprogram for livmoderhalskræft [8]. I anbefalingerne er der blandt andet fokus på deltagelse, og det anbefales, at regionerne tilbyder kvinderne en hjemmeopsamlet prøve sammen med anden påmindelse. Der er imidlertid ikke taget stilling til prøvetagningsudstyr eller til, om kittet skal sendes uopfordret til alle kvinder eller kun til dem, som rekvirerer det. Et andet væsentligt punkt i de nye anbefalinger er differentieret implementering af primær hrHPV-screening blandt kvinder i alderen 30-59 år med henblik på at få danske erfaringer for fremtidig implementering af mere udbredt anvendelse af hrHPV-screening [8]. Det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram har hermed potentiale til at implicere endnu mere udbredt anvendelse af hjemmeopsamlede prøver, men der mangler fortsat viden, og fordelene bør grundigt overvejes i forhold til ulemperne.

KONKLUSIONER

Dansk og international forskning har vist, at hjemmeopsamlede prøver er et brugbart alternativ til læge-

opsamlede prøver ved primær hrHPV-screening til forebyggelse af livmoderhalskræft. Der er evidens for, at deltagelsen øges væsentligt, når prøvekittet sendes direkte til kvinder, der ikke tidligere er blevet screenet. Effekten er særlig udtalt blandt grupper af udsatte borgere. Sundhedsstyrelsens nye anbefalinger inkluderer en anbefaling om at give mulighed for en hjemmeopsamlet prøve sammen med anden påmindelse. Der bør være stort fokus på, at der ved HPV-positive hjemmeopsamlede prøver efterfølgende sker opfølgning med undersøgelse hos en læge, så der kan ske videre udredning og evt. behandling af celleforandringer.

SUMMARY

Mette Tranberg & Berit Andersen:

HPV self-sampling for cervical cancer screening in Denmark

Ugeskr Læger 2018;180:V07180475

In Denmark, 45% of all incident cervical cancers are detected in underscreened women. High-level evidence supports, that non-participants in cervical cancer screening are better reached by HPV self-sampling than by regular physician-based screening, including increased uptake among un- or underscreened women. A high compliance to follow-up among HPV-positive self-samplers has been reported. In the new Danish cervical cancer screening guidelines, the regions are endorsed to offer HPV self-sampling to women, who are due to receive the second screening reminder, and in this manner potentially improve cervical cancer prevention.

KORRESPONDANCE: *Mette Tranberg*. E-mail: mettrani@rm.dk

ANTAGET: 27. september 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. november 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger 2012. www.patobank.dk/fundanemt/files/snomed/vejledninger/B._Cervixcancer_og_-cytologi_(s._129).pdf (1. jun 2018).
2. Lynge E, Andersen B, Christensen J et al. Cervical screening in Denmark – a success followed by stagnation. Acta Oncol 2017;57:354-61.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries. Association of the Nordic cancer registries. www.ancr.nu. (11. maj 2018).
4. Harder E, Juul KE, Jensen SM et al. Factors associated with non-participation in cervical cancer screening – a nationwide study of nearly half a million women in Denmark. Prev Med 2018;111:94-100.
5. Kristensson JH, Sander BB, Lynge E. Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark. Cancer Epidemiol 2014;38:174-80.
6. Dansk Kvalitetsdatabase for livmoderhalskræft. Årsrapport 2016. https://www.sundhed.dk/content/cms/82/4682_dkls_%C3%A5rsrapport2016_offentligversion.pdf (1. jun 2018).
7. Kirschner B, Poll S, Rygaard C et al. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. Gynecol Oncol 2011;120:68-72.
8. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger 2018. https://www.sst.dk/da/sygdom-og behandling/screening/~/media/5466AB0B06184ED0969BC31DA397610D.ashx (1. juni 2018).
9. Kvernrød AB, Hansen K. Barrierer for screening for livmoderhalskræft for kvinder i aldersgruppen 30-50 år. Kræftens Bekæmpelse, 2016. https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/5/5975/1480519197/rapport_barrierer-for-screening-for-livmoderhalskraeft_2015_til-net.pdf (1. jun 2018).
10. Espersen M, Holten I. Barrierer for screening for livmoderhalskræft. Ugeskr Læger 2005;167:4371.
11. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Lancet Oncol 2014;15:172-83.
12. Arbyn M, Castle PE. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:769-72.
13. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P et al. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 2015;51:2375-85.
14. Lim AW, Hollingworth A, Kalwij S et al. Offering self-sampling to cervical screening non-attenders in primary care. J Med Screen 2017;24:43-9.
15. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T et al. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:1960-9.
16. Gok M, van Kemenade FJ, Heideman DA et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. Int J Cancer 2012;130:1128-35.
17. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O et al. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. J Clin Virol 2013;58:155-60.
18. Wikström I, Lindell M, Sanner K et al. Self-sampling and HPV testing or ordinary pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. Br J Cancer 2011;105:337-9.
19. Szarewski A, Cadman L, Mesher D et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening – a randomised controlled trial. Br J Cancer 2011;104:915-20.
20. Broberg G, Gyrd-Hansen D, Miao Jonasson J et al. Increasing participation in cervical cancer screening: offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. Int J Cancer 2014;134:2223-30.
21. Lam JUH, Rebolj M, Ejegod DM et al. Human papillomavirus self-sampling for screening nonattenders: opt-in pilot implementation with electronic communication platforms. Int J Cancer 2017;140:2212-9.
22. Tranberg M, Bech BH, Blaakær J et al. Preventing cervical cancer using HPV self-sampling: direct mailing of test-kits increases screening participation more than timely opt-in procedures – a randomized controlled trial. BMC Cancer 2018;18:273.
23. Lam JUH, Rebolj M, Ejegod DM et al. Prevalence of human papillomavirus in self-taken samples from screening nonattenders. J Clin Microbiol 2017;55:2913-23.
24. Tranberg M, Bech BH, Blaakær J et al. HPV self-sampling in cervical cancer screening: the effect of different invitation strategies in various socioeconomic groups. Clin Epidemiol 2018;10:1027-36.
25. Cadman L, Wilkes S, Mansour D et al. A randomized controlled trial in non-responders from Newcastle upon Tyne invited to return a self-sample for human papillomavirus testing versus repeat invitation for cervical screening. J Med Screen 2015;22:28-37.
26. Lam J, Elfström K, Ejegod DM et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. Br J Cancer 2018;118:138-44.
27. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. Int J Cancer 2012;130:602-10.
28. Ketelaars P, Bosgraaf R, Siebers A et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: results of the VERA study. Prev Med 2017;101:96-101.
29. Sultana F, English DR, Simpson JA et al. Home-based HPV self-sampling improves participation by never-screened and under-screened women: results from a large randomized trial (iPap) in Australia. Int J Cancer 2016;139:281-90.