

HPV-TESTAUS OSANA KOHDUNKAULASYÖVÄN ESIASTEIDEN DIAGNOSTIIKKA

Sanna Tuomisaari
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen Yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tammikuu 2015

Tampereen Yliopisto
Lääketieteen yksikkö

SANNA TUOMISAARI: HPV-TESTAUS OSANA KOHDUNKAULASYÖVÄN ESIASTEIDEN
DIAGNOSTIIKKAA

Kirjallinen työ, 19 s.
Ohjaaja: Professori Johanna Mäenpää

Tammikuu 2015

Avainsanat: HPV-triage, ASC-US, LSIL

Papa-koe on ollut menestystarina kohdunkaulan syöpätapausten vähentämisessä. Haasteita kuitenkin edelleen asettaa sen rajallinen herkkyys syövän esiasteiden tunnistamisessa sekä verrattain usein toistuvien seulontakertojen tarve.

Korkean riskin papilloomavirusten (HR-HPV) perimäaineksen tunnistamiseen perustuvat menetelmät ovat saavuttamassa jalansijaa papa-kokeen rinnalla kohdunkaulasyövän esiasteiden seulonnassa. Katsauksen artikkelien perusteella HR-HPV-testaus vaikuttaa olevan papa-koetta herkempi menetelmä CIN-2+-tasoisten muutosten löytämisessä. Lisäksi HR-HPV-testaus oli toistettua Papa-koetta kustannustehokkaampi vähentäessään turhien kolposkopioiden määrää. HPV-testaus vaikuttaa toimivan tehokkaasti etenkin osana ASC-US-muutosten triage-diagnostiikkaa. Se on herkempi ja yhtä tarkka menetelmä CIN2+-tasoisten muutosten havaitsemisessa kuin toistettu Papa-koe.

Vaikuttaa kuitenkin siltä, että HR-HPV-triagessa on huomioitava potilaan ikä. Johtuen HR-HPV:n suuresta prevalenssista ja hyvästä spontaanista paranemistaipumuksesta alle 30-vuotiaiden naisten keskuudessa, ei HR-HPV-testaus ole yhtä tarkka menetelmä CIN 2+ -löydösten osoittamisessa tässä ikäryhmässä.

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 AIHEEN KÄSITTELY.....	4
2.1 HR-HPV-testauksen herkkyys ja tarkkuus verrattuna toistettuun Papa-kokeeseen.....	4
2.2 Papa-luokan vaikutus HPV-testauksen tehokkuuteen	7
2.3 Potilaan iän vaikutus HPV-testin käyttökelpoisuuteen.....	11
2.4 HPV-testin kustannustehokkuus triage-strategiassa	13
3 POHDINTA	15
4 LÄHTEET	16
5 LIITE: ARTIKKELIN ABSTRAKTI.....	19

1 JOHDANTO

Ihmisen papilloomavirus (HPV) on yleisin sukupuoliteitse tarttuva taudinaiheuttaja. Se leviää suorassa limakalvo- tai ihokontaktissa eikä kondomi suojaa täysin tartunnalta. Viruksen kohdesoluja ovat limakalvon tyvikerroksen solut, joihin se pääsee limakalvon pienten mikrorepeämien kautta. (Schiffman ym. 2007) HPV-infektio on välttämätön mutta ei ainoa etiologinen tekijä kohdunkaulasyövän synnyssä. Tiettyjen HPV-tyyppien (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 62, 68, 73 ja 82) tiedetään erityisesti lisäävän syöpäriskiä (high risk- eli HR-HPV) (Clifford ym. 2003). Näistä HPV-tyypit 16 ja 18 ovat kaikkein karsinogeenisimmat ja aiheuttavat 70 % kohdunkaulan syövästä ja 50 % korkea-asteisista intraepiteliaalisista neoplasioista (CIN 3). Soluun päästyään korkean riskin viruksen perimäaines integroituu sen genomiin. Papilloomaviruksella on vain kahdeksan geeniä, joiden koodaamat onkoproteiinit pystyvät inaktivoimaan solusyklin tärkeitä säätelymolekyylejä ja estämään apoptoosia. (Schiffman ym. 2007)

Useimmilla papilloomavirusinfektioilla on hyvä spontaani paranemistaipumus erityisesti nuorilla naisilla ja jopa 90 % parantuu itsestään 13–22-vuotiailla (Moscicki ym. 2004). Osa infektioista kuitenkin persistoi lisäten siten syöpäriskiä ja riski kasvaa erityisesti iän myötä. Syöpä kehittyy yleensä hitaasti useampien vuosien kuluessa eriasteisten solumuutosten kautta.

Papa-koe on perinteinen menetelmä papilloomaviruksen aiheuttamien kohdunkaulan solumuutosten seulomisessa naisväestössä. Sen käyttöönotto 1960-luvulla Suomessa on vähentänyt kohdunkaulasyöpätapauksia 80 %:lla nykyhetkeen mennessä. Tällä hetkellä uusia kohdunkaulasyöpiä todetaan Suomessa vuosittain noin 150-160. Vuonna 2007 kohdunkaulasyöpä oli Suomessa 19:nneksi yleisin naisten syöpä (144 uutta tapausta) kun ennen seulonnan alkua se oli kolmanneksi yleisin naisten syöpä. (Suomen syöpärekisteri 1965)

Papa-kokeessa kerätään irtosoluja vaginan pohjasta, kohdunsuulta ja kohdunkaulakanavasta sytologista analyysia varten. Suomessa gynekologisen irtosolunäytteen sytologian raportoinnissa käytetään Bethesda 2001 –luokitusta, jossa epiteelisolumuutokset jaetaan epiteelisoluatypioihin ja

ei-epiteelisoluatypioihin. Epiteeliasoluatypiat jaetaan edelleen levy- ja lieriösoluperäisiin muutoksiin. Levypiteeliatypiat ovat yleisempiä ja ne jaotellaan viiteen eri luokkaan, jotka ovat ASC-US (epäselvät atyyppiset levypiteelisolut), ASC-H (HSIL-muutosta ei voida sulkea pois), LSIL (lievä epiteelivaurio), HSIL (vahva epiteelivaurio) ja levypiteelikarsinooma. Lisäksi erotetaan tulehdukselliset ja reaktiiviset muutokset (ei-epiteeliatypiat), joihin ei sisälly syövän riskiä.

ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) on yleisin poikkeava löydös Papa-kokeessa; se on löydöksenä arviolta 5 %:ssa rutiinisti otetuista Papa-kokeista (Gerber ym. 2001). ASC-US tarkoittaa käytännössä sitä, että henkilöllä on HPV-infektio, joka on noin 50%:ssa korkean riskin tyyppin aiheuttama (Kelly ym. 2011). Suurimmalla osalla naisista, joilla on ASC-US, on kohdunkaulassaan normaali histologia ja vain arviolta 5-11 %:lla voidaan todeta korkea-asteinen solumuutos (CIN 2 tai CIN 3) ja yhdellä tuhannesta kohdunkaulan syöpä. LSIL-asteen muutos (low grade squamous intraepithelial lesion) on samoin merkki HPV-infektiosta, joka kuitenkin on merkittävästi useammin korkean riskin infektio (n. 80%) ja siten kasvattaa epänormaalien histologisen löydöksen todennäköisyyttä (Cox 2001, Kelly ym. 2011). HR-HPV-positiivisten osuus kuitenkin vaihtelee merkittävästi iän mukana siten, että se on nuorilla naisilla yleisempää ja vähenee melko tasaisesti iän myötä (Silverloo ym. 2010, Thrall ym. 2009).

Suomalainen Käypä hoito kohdunkaulan solumuutoksista (06/2010) suosittelee ASC-US-muutoksen kontrolloimista uudella Papa-kokeella 6-12 kuukauden kuluessa ja toistuvassa ASC-US löydöksessä joko kolposkopiaan ohjaamista tai yli 35-vuotiailla HR-HPV-osoitusta, jonka perusteella arvioidaan kolposkopian tarpeellisuus. LSIL-löydökset suositetaan ohjattaviksi suoraan kolposkopiaan 6 kuukauden kuluessa tai sytologin ohjeen mukaan.

HR-HPV:n osoitusmenetelmät tarjoavat kiinnostavan vaihtoehdon syövän esiasteiden tunnistamisessa. HR-HPV-testit tunnistavat korkean riskin virustyyppien nukleiinihapon kohdunkaulan irtosolunäytteestä eri menetelmillä. Testejä on markkinoilla erilaisia ja niiden herkkyys ja tarkkuus vaihtelevat hieman. Eniten tutkittu ja käytetty testi on HC2-testi, joka perustuu DNA-hybridisaatioon ja erottelee ja tunnistaa näytteestä HR-HPV-DNA:n mutta ei tarkemmin erittele mikä korkean riskin papilloomavirus kyseessä on. Toinen paljon käytetty testi on Cobas 4800, joka perustuu PCR-menetelmään ja erottelee lisäksi HPV 16- ja 18 –DNA:n muista korkean riskin virustyypeistä. Abbotin testi, joka on käytössä Tampereen yliopistollisessa

sairaalassa, perustuu niin ikään viimeksi mainittuun menetelmään ja tunnistaa 14:n HR-HPV:n DNA:n ja kykenee erikseen erottamaan näistä tyyppit 16 ja 18. Lisäksi markkinoilla on testejä, jotka pystyvät erottelemaan erikseen muitakin korkean riskin virustyyppisiä.

HPV-diagnostiikkaa on sovellettu ainakin kolmessa kliinisessä käyttötarkoituksessa. Ensimmäinen niistä on kohdunkaulan solumuutosten primaariseulonta joko yksin tai sytologiaan (Papa-kokeeseen) yhdistettynä. Toinen tarkoitus on solumuutosten triage-diagnostiikka eli sellaisten lievien Papa-kokeessa todettujen solumuutosten (ASC-US, LSIL) löytäminen, joissa riski korkean asteen solumuutoksille ja syövälle on kohonnut korkean riskin viruksen läsnäolon vuoksi ja jotka siten tulee ohjata kolposkopiaan ja biopsiaan. Kolmas käyttötarkoitus on jo hoidettujen korkeasteisten solumuutosten kontrollointi hoidon onnistumisen arvioimiseksi. (Arbyn ym. 2003)

Suora kolposkopia ja siinä tarvittaessa otettavat biopsiat on kultainen standardi syövän esiasteiden löytämisessä kun ajatellaan pelkästään menetelmän herkkyyttä ja tarkkuutta. Se on kuitenkin kallis ja työlämpi tutkimus ja aiheuttaa tutkittavalle epämukavuutta tai kipua. Vaikka Papa-seulonnat ovat vähentäneet radikaalisti uusien kohdunkaulasyöpien lukumäärää Suomessa, niitä tavataan edelleen vuosittain 150-160 tapausta. Ruotsalaistutkimuksessa merkittävämmäksi seulontojen laatua heikentäväksi tekijäksi arvioitiin huono osallistumisaktiivisuus: 20% 20-63 vuotiaista naisista ei osallistu seulontoihin ja 65 % kohdunkaulasyöivistä ja 80 % edenneistä taudeista todetaan tässä ryhmässä (Andrae ym. 2008). Toiseksi tärkeimmäksi tekijäksi arvioitiin Papa-kokeen rajallinen herkkyys. Pieni mutta merkittävä joukko syöpiä tavataan ASC-US-löydöstä seuraavan normaalin Papa-kokeen jälkeen (Andrae ym. 1999). HR-HPV-testauksen tuomaa lisäarvoa on siten syytä kartoittaa laajemmin.

Tämän katsauksen päähuomio keskittyy HPV-testaukseen osana kohdunkaulan solumuutosten triage-diagnostiikkaa. Tarkoituksena on kartoittaa HR-HPV-osoituksen käyttökelpoisuutta ja kustannustehokkuutta syövän esiasteiden osoittamisessa erityisesti ASC-US ja valikoidusti LSIL-muutoksissa sekä vertailla käyttökelpoisuutta näissä kahdessa eri luokassa. Kirjallisuushaku tehtiin Medline-tietokannasta valiten hakusanoiksi HPV-triage, ASC-US ja LSIL. Haku rajattiin englanninkielisiin vuosina 2000-2014 julkaistuihin artikkeleihin, jotka olivat tyybiltään joko meta-analyysjä, kliinisiä tutkimuksia, kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia tai satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia.

2 AIHEEN KÄSITTELY

2.1 HR-HPV-testauksen herkkyys ja tarkkuus verrattuna toistettuun Papa-kokeeseen

Jo vuonna 2000 julkaistun satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen mukaan HR-HPV-testauksella voidaan mahdollisesti havaita enemmän CIN2+-tasoisia muutoksia naisilla, joilla on matalan asteen solumuutos (ASC-US tai LSIL) edeltävässä Papa-kokeessa verrattuna toistettuun Papa-kokeeseen (Lytwyn ym. 2000). HR-HPV-testauksen havaittiin kuitenkin olevan vähemmän tarkka ja kalliimpi menetelmä, mutta toisaalta aiheuttavan vähemmän katoa seurannasta. Tutkittavat satunnaistettiin joko HR-HPV-testi ryhmään, jossa oli käytössä HC2-menetelmä tai ryhmään, joka ohjattiin uuteen Papa-kokeeseen puolen vuoden kuluttua alkuperäisestä. Kaikille naisille tehtiin lopuksi kolposkopia ja päätemuuttujana oli CIN2+-tasoinen muutos. Papa-kokeen ja HC2-testauksen herkkyudet havaita CIN2+-muutos olivat ja 55,6% ja 87,5% . Vastaavat tarkkuudet olivat 50,6% ja 55,6%. Seurannasta hävisi 17,1% HPV-testi-ryhmässä ja 32,7% Papa-ryhmässä. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää merkittävää katoa seurannasta ainakin toistetun Papa-kokeen ryhmässä, mikä heikentää menetelmien vertailukelpoisuutta. Tutkittavia ei myöskään jaoteltu erikseen edeltävän Papa-luokan perusteella omiin ryhmiinsä (ASC-US ja LSIL) eikä ikää otettu huomioon tuloksissa.

Toisessa samana vuonna julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa todettiin HPV-testauksen HC2-menetelmällä olevan erittäin herkkä ja spesifinen CIN2 ja CIN3 muutosten havaitsemisessa kun testauksen kohteena ovat Papa-luokat ASC-US ja LSIL ($p=0,0001$, PPV= 87,0%, NPV=95,7%) (Fait ym. 2000). Tutkittavat naiset, joilla oli löydöksenä ASC-US tai LSIL-Papa-kokeessa testattiin ensin HC2-menetelmällä ja ohjattiin sitten kolposkopiaan, jossa otettiin biopsiat. Herkkyudet CIN2+-muutoksen toteamisessa olivat 85,7% ja 88,2% ja tarkkuudet 97% ja 94,7% kun testattiin Papa-löydöksiä ASC-US ja LSIL (Taulukko 1). Tulosten perusteella arvioitiin, että ohjattaessa

kolposkopiaan vain ne naiset, jotka ovat HR-HPV-positiivisia, vähentäisi tarvittavien kolposkopioiden määrän 24,6%:iin herkkyden ollessa silti CIN2+muutoksen suhteen 87,0%. Täten menetelmää voitaisiin pitää myös kustannustehokkaana. Tässäkään potilaiden ikää ei kuitenkaan huomioitu.

Vuonna 2001 julkaistussa laajan ALTS(ASC-US and LSIL-triage study)-tutkimuksen tilastoihin pohjautuvassa artikkelissa todetaan, että HPV-DNA-testaus on varteenotettava vaihtoehto ASC-US muutosten jatko diagnostiikassa (Solomon ym. 2001). ALTS on yhdysvaltalainen laaja ja urauurtava tutkimus kohdunkaulan matala-asteisten solumuutosten (ASC-US ja LSIL) jatko diagnostiisista menetelmistä. Siinä vertailtiin HR-HPV-testauksen HC2-menetelmällä ja toistetun Papa-kokeen herkkyttä ja tarkkuutta CIN2+ -löydösten havaitsemisessa erikseen ASC-US- ja LSIL-ryhmissä. Aineisto kerättiin vuosina 1996-1998 ja mukaan hyväksyttiin 18 vuotta täyttäneet, ei raskaana olevat naiset (taulukko 1). Potilaita ei erikseen ikävakioitu. Kun Papa-tuloksena oli ASC-US, todettiin HR-HPV-testauksen olevan menetelmänä herkempi ja yhtä tarkka kuin toistettu Papa-koe: herkkydet HC2-menetelmän ja Papa-kokeen osalta olivat 95,9% ja 85,0% (kynnyksenä ASC-US+). Potilaista 56,1% HC2-ryhmässä ja 58,6% Papa-ryhmässä ohjattiin kolposkopiaan. Mikäli Papa-kynnys kolposkopiaan ohjaamiselle nostettiin tasolle HSIL+, heikkeni Papa-kokeen herkkyys (34,8%) mutta toisaalta kolposkopiaan ohjautui vain 6,9% naisista.

2004 julkaistun meta-analyysin mukaan HR-HPV-testaus on herkempi ja yhtä tarkka kuin toistettu Papa-näyte ASC-US muutoksen selvittelyssä kun tavoitteena oli löytää histologisesti CIN2+ tasoiset muutokset (Arbyn ym. 2004). Meta-analyysissä oli mukana 15 tutkimusta, joissa tutkittiin edeltävän poikkeavan Papa-löydöksen (ASC-US) tarkentamista HPV-testauksella ja/tai toistetulla Papa-kokeella tuloksen varmistuessa histologisesta leikkeestä. HPV-testauksen herkkyys vaihteli käytetystä menetelmästä riippuen välillä 84,4 – 94,8 % kun se toistetulla Papa-kokeella oli 81,8%. Papa-kokeen herkkyys huononi ja tarkkuus parani sen mukaan, mitä korkeamman tason solumuutos valittiin testauksen kohteeksi. Herkkyys-suhde HPV-testauksen ja toistetun Papa-kokeen välillä niissä neljässä tutkimuksessa, joissa testattiin molempia, oli 1,16.

Tuoreemmassa ruotsalaisessa tutkimuksessa vuodelta 2009 HR-HPV-triagen HC2-menetelmää käyttäen todettiin olevan herkempi menetelmä CIN 2-3 –tasoisten muutosten havaitsemisessa kuin toistettu Papa-koe (Silverloo ym. 2009). Tutkimukseen valittiin mukaan naisia, joiden Papa-kokeen löydöksenä oli ASC-US (taulukko 1). Kaikille tutkittaville tehtiin uusi Papa-koe ja HC2-testi. Tutkittavat jaettiin neljään ryhmään: Ryhmä A, sytologia +/ hpv +, ryhmä B, sytologia -, hpv +, ryhmä C sytologia +, hpv – ja ryhmä D, sytologia -, hpv -. Naiset ryhmistä A-C ohjattiin kolposkopiaan, jonka yhteydessä otettiin biopsiat ja ryhmän D naiset ohjattiin seurantaan ja Papa-koe toistettiin kolmen vuoden kuluttua. Ryhmässä A (n=58) histologisesti varmennetun CIN 2-3 –löydöksen prevalenssi oli 41%, ryhmissä B (n=41) ja C (n=9) prevalenssit olivat 20% ja 0% D-ryhmässä toistetulla Papa-kokeella kolmen vuoden kuluttua löydettiin CIN 2-3 –tasoinen löydös kahdesta biopsiasta (n=89) 74:n naisen joukosta. Hpv-triagen todettiin siten lisäävän CIN 2-3 tasoisten muutosten havaitsemista 33%:lla verrattuna toistettuun Papa-kokeeseen ($p=0,01$). Hpv-testin herkkyys CIN 2-3 –muutosten osoittamisessa oli 97% ja Papa-kokeen 73%. Tarkkuudet edellä mainituille olivat 59% ja 72%. Hr-hpv-testin tarkkuuden todettiin kuitenkin vaihtelevan merkittävästi iän mukana: 83 % yli 50-vuotiailla ja 34% alle 30-vuotiailla.

HR-HPV-testin käyttökelpoisuutta selvitti myös vuonna 2014 julkaistu, laajaan kiinalaiseen aineistoon perustuva meta-analyysi (Pan ym. 2014). Analyysit suoritettiin 13:n kohdunkaulasyövän diagnostiikkaa käsittelevän tutkimuksen aineistojen pohjalta. Yhteensä yli 25 000:lta naiselta eri tutkimuskeskuksissa (taulukko 1) otettiin Papa-koe ja HC2-testi ja minkä tahansa positiivisen testituloksen saaneet naiset ohjattiin kolposkopiaan ja biopsiaan. Positiiviseksi Papa-kokeeksi katsottiin osassa tutkimuksista ASC-US+-löydökset ja osassa LSIL+-löydökset ja viidessä tutkimuksista kaikki ohjattiin kolposkopiaan edellä mainituista testituloksista riippumatta. Tutkimuksessa vertailtiin eri diagnosointistrategioita, joita olivat Papa-koe ja HR-HPV-triage, HR-HPV-testaus ja Papa-triage, samanaikainen Papa-koe ja HR-HPV-testaus ja pelkkä Papa-koe kun diagnosoinnin kohteena olivat CIN 2-3 löydökset. Aiemmista tutkimuksista poiketen tässä todettiin, että HR-HPV-triage Papa-löydöksen ASC-US jälkeen ei ollut Papa-koetta herkempi (herkkydet järjestyksessä 89,9%, 90,2%, $p=0,0083$) mutta tarkempi se sen sijaan oli (CIN 2+, 92.3%, $p=0,0001$) ja sillä oli diagnosointistrategiana paras tasapaino herkkyiden ja tarkkuuden välillä. Tällä strategialla myös kolposkopiaalähetteiden määrä väheni 17.0%:sta 10.5%:iin ($p=0,0001$) verrattuna pelkkään Papa-kokeeseen. Samanaikainen Papa-koe ja HR-HPV-testaus oli strategioista herkin (CIN

2+, 98,6%, $p=0,0001$) mutta toisaalta tarkkuudessa oli parantamisen varaa (CIN 2+, 76,3%, $p=0,0001$). Se lisäsi tarvittavien kolposkopioiden määrää 14,5 % ja toisaalta herkkyyttä vain 4,5 % verrattaessa HR-HPV-triageen ASC-US-löydöksessä. 92,1 % tutkimukseen osallistuneista oli iältään 30-50-vuotiaita mutta ikää ei huomiota erikseen analyyseissa. Tulosten vertailtavuutta heikentää myös se, että osassa tutkimuksista pelkkä yksittäinen ASC-US-löydös riitti kolposkopiaan ohjaamiseen, mikä luonnollisesti parantaa tämän strategian herkkyyttä mutta toisaalta lisää tarvittavien kolposkopioiden määrää verrattuna HR-HPV-triageen.

Taulukko 1. Toistetun Papa-kokeen ja HR-HPV-testauksen herkkyyksien ja tarkkuuksien vertailu eri tutkimusten välillä

	n	tutkittavien iät	tutkimustyyppi	herkkyys Papa-koe	herkkyys HR-HPV-testi	tarkkuus Papa-koe	tarkkuus HR-HPV-testi
Lytwyn ym. 2000	212	16-50	RCT	55,6% (CIN2+)	87,5% (CIN2+)	55,6% (CIN2+)	50,6% (CIN2+)
Fait ym. 2000	503	17-48 (ka=28,2)	CT		85,7-88,2% (CIN2+)		94,7-97% (CIN2+)
Solomon ym. 2001	5060	18+	RCT	85,0% (CIN2+)	95,9% (CIN2+)		
Silverloo ym. 2009	197	ka=39	RCT	73% (CIN2+)	97% (CIN2+)	72% (CIN2+)	59% (CIN2+)
ALTS-ryhmä 2003	3488 (ASC-US)	18+	RCT	54,6% (CIN3+)	72,3% (CIN3+)	71% (CIN3+)	84% (CIN3+)
Arbyn ym. 2004	15 tutkimusta		meta-analyysi	81,8% (CIN2+)	84,4-94,8% (CIN2+)	57,6% (CIN2+)	67,3-72,9% (CIN2+)
Pan ym. 2014	25404 / 13 tutkimusta	15-59	meta-analyysi	90,2% (CIN2+)	89,9% (CIN2+)	85,6% (CIN2+)	92,3% (CIN2+)

2.2 Papa-luokan vaikutus HPV-testauksen tehokkuuteen

Vuonna 2003 ALTS(ASC-US and LSIL Triage Study)-tutkimusryhmän julkaisemassa raportissa todettiin, että HPV-testauksesta triage-diagnostiikan osana ei ole hyötyä silloin, kun valitaan testattavan muutoksen vaikeusasteeksi LSIL (ALTS-group 2003). Tässä ryhmässä havaittiin HR-HPV:n suhteen positiivisiksi 80% tutkittavista eikä testausta siten koettu kustannustehokkaaksi. 1527 tutkimukseen osallistunutta naista, joilla oli Papa-kokeessa todettu LSIL-tasoinen muutos oli satunnaistettu kolmeen ryhmään: Ensimmäinen ryhmä ohjattiin suoraan kolposkopiaan, toinen ryhmä ohjattiin ensin HPV-testiin ja neste-Papa-kokeeseen ja sitä kautta kolposkopiaan, mikäli havaittiin HSIL-tasoinen muutos. Kolmatta ryhmää seurattiin toistuvien Papa-kokein. Päätemuuttujana oli histologinen diagnoosi CIN3 kahden vuoden seuranta-aikana. HPV-triage-ryhmä lakkautettiin pian tutkimuksen alettua edellä mainituista syistä. CIN3-muutoksen kumulatiivinen riski tänä kahden vuoden seuranta-aikana oli 15% kaikissa ryhmissä. Suoran kolposkopian herkkyydeksi CIN3-muutoksen havaitsemisessa todettiin 55,9% ja vastaava arvo Papa-seurannassa oli 48,4%. LSIL-ryhmän naisista 8,6 % oli yli 35-vuotiaita ja loput tätä nuorempia, mikä voi selittää HR-HPV:n yleisyyttä. Analyysseissa ei huomioitu potilaiden iän vaikutusta.

Edellä mainitun ryhmän samana vuonna julkaisemassa toisessa raportissa todettiin, että jos Papa-luokkana on ASC-US, on HPV-triage-strategia vähintään yhtä herkkä kuin suora kolposkopia CIN3-tasaisen muutoksen havaitsemisessa ja vähentää kaikkien kolposkopioiden tarvetta puolella (ALTS-group 2003). Raportin tulokset perustuvat edellä esiteltyyn ALTS-tutkimukseen, jossa 3488 naista, joilla oli Papa-luokkana ASC-US ohjattiin edellä mainittuihin kolmeen eri seurantaryhmään. CIN3-muutoksen kumulatiivinen riski kaikissa ryhmissä kahden vuoden seuranta-aikana oli 8-9%. Herkkyydet eri menetelmille olivat 53,6%, 72,3% ja 54,6% suoran kolposkopian, HPV-triagen ja Papa-seurannan osalta. HPV-triagen perusteella kolposkopiaan ohjattiin 55,6% naisista ja toistetun Papa-kokeen perusteella (kynnysarvona HSIL) 12,3%. Yksittäisen HPV-testin herkkyys CIN3-muutoksen toeamisessa laskettiin olevan 92,4%. Toistetun Papa-seurannan osalta laskettiin, että samanlaiseen herkkyyteen (95,4%) vaadittaisiin kaksi erillistä käyntiä.

Tämänkään tutkimuksen analyysseissa ei huomioitu potilaiden ikää. Seuratuista ASC-US-potilaista 22,5% oli yli 35-vuotiaita eli he olivat keskimäärin vanhempia kuin LSIL-ryhmässä mikä tulisi ryhmiä

vertailtaessa ottaa huomioon – nuoremmista ikäryhmissä HPV-infektioiden prevalenssi on suurempi ja toisaalta spontaani paranemistaipumus on parempi (Thrall ym. 2010). Lisäksi tässä kolposkopian kynnyksarvoksi valittu HSIL on rajana varsin korkea. Suomen Käypä hoito-suosituksessa jo toistuvassa LSIL-muutoksessa suositellaan kolposkopiaa. Jos sytologiassa on löydöksenä LSIL, löytyy taustalta 15–30 %:lla CIN 2 tai vaikeampi muutos ja persistoiva LSIL kasvattaa riskiä (Wright ym 2001). Tämä voi vaikuttaa toistetun Papa-kokeen huonompaan herkkyteen.

Vuonna 2007 julkaistussa niinkään ALTS-tutkimuksen aineistoon pohjautuvassa tutkimuksessa todettiin, että HR-HPV-testin ollessa negatiivinen ASC-US löydöksen yhteydessä on CIN3+-muutoksen kehittyminen epätodennäköistä seuraavien kahden vuoden seurannassa (Safaeian ym. 2007). Tähän havaintoon nojaten tutkimus suosittaa, että naiset, joilla on löydöksenä HR-HPV-negatiivinen ASC-US, voitaisiin palauttaa normaaliin seurantaan. Tutkimuksessa seurattiin kahta naisryhmää 24 kuukauden ajan: 1559:ää naista, joilla oli HPV-negatiivinen ASC-US ja 1767:ää naista, joiden ASC-US löydös oli HPV-positiivinen. Päätemuuttujana oli CIN3-muutos seurantajakson lopussa tehdyssä kolposkopiassa. Vain 1,4%:lla HPV-negatiivisista naisista löydöksenä seurannan lopuksi oli CIN3+-tasoinen muutos kun HPV-positiivisilla vastaava arvo oli 15,2% ($p=0,001$). Spesifisyydet HPV-testillä ja Papa-kokeella olivat 84% ja 71% kun kynnyksmuutokseksi valittiin ASC-US ($p=0,001$).

Vuonna 2005 julkaistun meta-analyysin mukaan HPV-testaus Hybrid Capture 2-menetelmällä on tehokkaampi tapa (herkempi ja yhtä tarkka) kuin sytologia kohdunkaulan solumuutosten triage-diagnostiikassa aiemman Papa-luokan ollessa ASC-US (herkkyys 94% ja tarkkuus 62%, herkkyys 14% korkeampi verrattuna sytologiaan) (Arbyn ym. 2005). Kun valitaan kontrolloitavaksi Papa-luokaksi LSIL, tarkkuus kuitenkin heikkenee johtuen HR-HPV-infektion suuresta esiintyvyydestä tässä ryhmässä (herkkyys 97% ja tarkkuus 29%, tarkkuus-suhde HC2-menetelmän ja Papa-kokeen välillä 0,60).

Tuore, vuonna 2013 julkaistu kalifornialainen tutkimus selvitti riskiä CIN 2+ -löydökselle kun Papa-kokeessa on vastauksena LSIL. Tutkimuksessa oli mukana 9033 30-64-vuotiasta naista. Riski saada

viiden vuoden kuluessa CIN 2+-tasoinen löydös oli suurempi HR-HPV-positiivisilla kuin hpv-negatiivisilla naisilla, joiden Papa-löydöksenä oli LSIL (19% ja 5,1%, $p=0,001$). Vastaavat riskit CIN 3+ -löydökselle olivat 6,1% hpv-positiivisilla ja 2,0% hpv-negatiivisilla, $p=0,001$. Lisäksi todettiin, että riski CIN 3+-löydökselle naisilla, joilla on hpv-negatiivinen LSIL on samaa luokkaa kuin naisilla, joilla on pelkkä ASC-US ja hpv-testitulosta ei tiedossa (Katki ym. 2013). Tutkimus siten puoltaa hoitokäytäntöjen uudelleen arviota ja ehdottaa HR-HPV-testin tekemistä myös LSIL-löydöksen yhteydessä ja HPV-negatiivisen LSIL-löydöksen yhteydessä voitaisiin menetellä samoin kuin ASC-US-löydöksen kanssa eli tyytyä 6-12 kk seurantaan uudella Papa-kokeella kolposkopian sijaan. Toisaalta tutkijat toteavat, että HR-HPV-negatiivisten osuus kaikista tutkittavista oli vain 0,19% ja HPV-positiivisten osuus LSIL-ryhmässä oli varsin suuri (80%), joten on syytä harkita huolella, kannattaako hoitopolkuja entisestään monimutkaistaa. Kustannustehokkuuteen tutkimus ei ottanut kantaa.

Saman tutkimusryhmän toisessa tutkimuksessa selviteltiin CIN 3+ riskiä ASC-US-löydöksissä eri ikäisillä naisilla, joilla joko oli tai ei ollut korkean riskin HPV-infektiota. Tässä naiset oli jaettu kahteen ryhmään: 30-64-vuotiaisiin ($n=27\ 050$), joilta otettiin yhtäaikaista Papa- ja HR-HPV-testit ja 25-29-vuotiaisiin ($n=12\ 209$), jotka kävivät läpi HR-HPV-triagen. 30-64-vuotiailla naisilla, joilla oli Papa-löydöksenä ASC-US ja jotka olivat HR-HPV-negatiivisia, oli tilastollisesti merkittävämpi riski CIN 3+ -tasoiselle biopsia-löydökselle kuin naisilla, joilla Papa-löydös oli normaali (0.43% ja 0.26%, $p=0,001$). Poikkeuksena oli kuitenkin 60-64-vuotiaiden naisten ryhmä (0.26% ja 0.035%, $p = 0.3$). Mikäli testituloksena oli HR-HPV-positiivinen ASC-US, oli riski CIN 3+ -tasoiselle muutokselle jopa suurempi kuin pelkässä LSIL -löydöksessä tässä ikäryhmässä (6.8% ja 5.2%, $p = 0.0007$). 25-29-vuotiaiden tulokset noudattivat samaa linjaa eikä selkeitä iän mukaisia eroja CIN3+-riskissä havaittu, vaikka HR-HPV-positiivisuuden huomattiin laskevan selkeästi iän mukana. (Katki ym 2013) Tutkijat päätyvät suosittelemaan HR-HPV-testin käyttöä ASC-US-löydöksissä edellä mainituissa ikäryhmissä. HR-HPV-testauksen tarkkuuteen ja tarvittavien kolposkopioiden määrään ei tutkimuksessa otettu kantaa, minkä vuoksi suositusta on syytä tarkastella kriittisesti etenkin nuoremman ikäryhmän kohdalla, kuten seuraavasta kappaleesta käy ilmi.

2.3 Potilaan iän vaikutus HPV-testin käyttökelpoisuuteen

Suomen opiskelijoiden terveydenhoitosäätiön potilasmateriaalin pohjalta tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin korkean riskin HPV:n prevalenssia Helsingin yliopiston naisopiskelijoiden keskuudessa ja tarkasteltiin lisäksi iän vaikutusta siihen. Yhteensä 1469:ltä naiselta kerättiin näytteet kohdunkaulasta ja analysoitiin ne HC2-testillä. Naisista 33,0% oli HPV-positiivisia. 5,2% oli pelkästään matalan riskin viruksen suhteen positiivisia, 17,8% pelkästään korkean riskin ja 10,0% molempien virustyyppien suhteen positiivisia. HPV-DNA-positiivisuus vaihteli iän mukaan. Ikäryhmissä <19-, 20-24-, 25-29-, 30-34-, 35-40- ja >40-vuotiailla prevalenssit olivat järjestyksessä seuraavat: 23,5%, 33,5%, 41,4%, 37,5%, 21,1% ja 33,3%. (Auvinen ym. 2005) Suurin prevalenssi löytyi siis 25-29-vuotiaiden ryhmästä ja laski tästä iän mukana lukuun ottamatta yli 40-vuotiaiden ryhmää, joka kuitenkin oli kooltaan varsin pieni (n=9). Tutkijat arvelevat, että tuloksia voi vääristää se, että tutkimus perustui vapaaehtoisuuteen ja halukkuus osallistua on voinut painottua seksuaalisesti aktiivisempiin ryhmiin, jolloin prevalenssit olisivat yläkanttisia.

Amerikkalaistutkimus selvitti prevalensseja hieman vanhemmissa ikäryhmissä. Vuosina 2006-2008 kerätyssä aineistossa oli mukana 735 yli 30-vuotiasta naista, joiden Papa-löydöksenä oli LSIL (Thrall ym. 2010). Vertailuaineistona toimi samalta tutkimuskeskitykseltä alle 30-vuotiailta kerätyt vastaavat tiedot. HR-HPV-positiivisia kaikista näistä yli 30-vuotiaista oli 63,8%. HR-HPV-positiivisuuden todettiin olevan voimakkaasti yhteydessä potilaan ikään: 81,1%, 71,2%, 58,3% ja 60,8% ikäryhmissä <30-, 30-39-, 40-49- ja >50-vuotiaat edellä olevassa järjestyksessä. Kaikilta tutkittavilta ei otettu biopsioita, joten tarkkoja arvioita dysplasian esiintymisestä näissä ikäryhmissä ei tämän tutkimuksen pohjalta kuitenkaan voitu tehdä.

Myös HR-HPV-positiivisten ASC-US-löydösten suhteen näyttää vallitsevan samankaltainen ikävaikutus. Aiemmin tässä katsauksessa esitellyssä ruotsalaistutkimuksessa löydettiin seuraavat iänmukaiset HR-HPV-prevalenssit ASC-US-potilailla: 73%, 64%, 39% ja 19% ikäryhmissä <30-, 30-39-, 40-49- ja >50-vuotiaat vastaavassa järjestyksessä (Silverloo ym 2009). HR-HPV positiivisten CIN 2+-löydösten määrä vaihteli niinkään iän mukaan mutta ei yhtä lineaarisesti: 28%, 52%, 24%, ja 13%

edellä mainittujen ikäryhmien mukaisessa järjestyksessä. Näin ollen testaus näytti tuovan eniten lisäarvoa 30-39-vuotiaiden naisten ryhmässä. Havaittiin myös, että niiden naisten keski-ikä, jotka olivat sekä HR-HPV-positiivisia että sytologiaaltaan poikkeavia oli alle tutkittavan populaation keski-ikä. Tämän perusteella ei ole yllätys, että HR-HPV-testin tarkkuuden todettiin vaihtelevan merkittävästi iän mukana: 83 % yli 50-vuotiailla ja 34% alle 30-vuotiailla.

Italialaistutkimuksessa selvitettiin niinkään iän vaikutusta HR-HPV-triagen tarkkuuteen: LSIL-löydöksissä 35-60-vuotiaiden ryhmässä HR-HPV-triage oli tarkkuudeltaan parempi kuin 25-34-vuotiaiden ryhmässä johtuen HR-HPV:n pienemmästä prevalenssista ensin mainitussa ryhmässä. Tutkimukseen valittiin yhteensä 1242 25-60-vuotiasta naista, joilla oli Papa-löydöksenä ASC-US tai LSIL. HR-HPV-testin spesifisyys LSIL-löydöksessä CIN 2+-löydöksen osoittamisessa oli 35,0 % (95%CI 28.4–42.1) 25–34 –vuotiailla kun se 35-60-vuotiaiden ryhmässä oli 64.5% (95%CI 58.3–70.3). Havainto heijastaa edellä kuvattua HR-HPV:n prevalenssin muutosta ikäryhmittäin. Tutkijat päätyvät suosittamaan HR-HPV-triagea yli 35-vuotiaiden potilaiden kohdalla LSIL-löydöksen ollessa kyseessä. (Ronco ym. 2007)

Vuonna 2003 julkaistussa aiemmin tässä katsauksessa esitellyn ALTS-tutkimuksen tilastoihin pohjautuvassa artikkelissa todetaan testattavien naisten iällä olevan merkitystä hpv-testauksen tarkkuuteen ASC-US-muutoksen ollessa kyseessä: Yli 29-vuotiaiden naisten kohdalla ASC-US-ryhmässä HR-HPV-testillä löytyi 94 % CIN 3+ -löydöksistä. Kolposkopiaan ohjattiin 31 % näistä naisista kun taas alle 29-vuotiaiden ryhmästä kolposkopiaan ohjautui HR-HPV-testin jälkeen jopa 65 %. Alle 29-vuotiaiden kohdalla positiivinen HR-HPV-testi johti siten tarpeettoman suureen määrään kolposkopioita. Mainittakoon lisäksi, että toistetulla Papa-kokeella oli tässäkin tutkimuksessa huonompi sensitiivisyys: Se löysi 91 % CIN 3+ -tapauksista ja kolposkopiaan ohjautumisprosentti oli 50. (Schiffman ym 2003)

Oregonin Portlandissa vuosina 1989-1990 kerätyn aineiston pohjalta (N= 19 921, mediaani-ikä 36 vuotta) tutkittiin HR-HPV-testin pitkäaikaista ennustearvoa kohdunkaulasyövän ja sen esiasteiden riskin kannalta eri ikäisillä naisilla ja vertailtiin tuloksia perinteiseen sytologiaan. Tutkijat

havaitsevat tässäkin, että alle 30-vuotiaiden naisten ryhmässä HR-HPV-positiivisia oli selvästi enemmän kuin yli 30-vuotiaiden ryhmässä: Papa-löydöksen ollessa normaali olivat prosenttiosuudet 17 % ja 5 %, mikä viittaa HPV-infektion hyvään spontaaniin paranemistaipumukseen nuorilla henkilöillä. Tutkimuksen tärkein löydös oli kuitenkin se, että HR-HPV-negatiivisuus ennusti erittäin vahvasti normaalia histologista löydöstä pidemmässäkin seurannassa yli 30-vuotiaiden ryhmässä, jossa kumulatiivinen riski CIN 3+-löydökselle HR-HPV-negatiivisilla kuuden vuoden aikana oli laskennallisesti 0.7% (95% CI 0.5%-0.9%). Alle 30-vuotiailla vastaava lukema oli 1,8% (95% CI 1,2%-2,5%). Toisaalta positiivinen HPV-löydös on useimmiten yhteydessä persistoivaan infektiin tässä ikäryhmässä. Nämä seikat saivat tutkijat suosittelemaan HR-HPV-testin käyttöönottamista yli 30-vuotiaiden naisten seulontaohjelmaan sekä testausintervallien pidentämistä kun potilas on HR-HPV-negatiivinen yli 30-vuoden iässä. (Schiffman ym. 2011)

2.4 HPV-testin kustannustehokkuus triage-strategiassa

Brittiläinen tutkimus vuodelta 2011 selvitti HPV-triagen käyttökelpoisuutta tarvittavien kolposkopioiden määrän kannalta Papa-löydöksen ollessa ASCUS tai LSIL. Tutkijat päätyivät siihen tulokseen, että mikäli HPV-testi otettaisiin osaksi triagea, vähentyisi kolposkopioiden määrä kolmanneksella kun HPV-negatiiviset ASC-US-löydökset voitaisiin palauttaa osaksi normaalia Papa-seurantaa ja toisaalta toistettavien Papa-kokeiden tarve vähenisi kun suurempi osa naisista (HPV-positiiviset ASC-US-löydökset ja LSIL-löydökset) voitaisiin lähettää suoraan kolposkopiaan. (Kelly ym. 2011)

Hollantilaiseen aineistoon perustuvassa tutkimuksessa vertailtiin rajatapaus (ASC-US) ja lievästi dyskaryoottisten (LSIL) -löydösten jatkodiagnostisia menetelmiä kustannustehokkuuden kannalta. Näitä olivat välitön HR-HPV-testaus, viivästetty (6:n kuukauden kuluttua tapahtuva) HPV-testaus sekä näiden yhdistelmä verrattuna perinteisiin sytologisiin seurantamenetelmiin. Lähetteiden kolposkopiaan todettiin vähenevän 49, 58 ja 58 % välittömässä, viivästetyssä ja kaksivaiheisessa HPV-testauksessa verrattuna toistettuun Papa-kokeeseen. Siten myös kustannukset vähenivät

merkittävästi. Tutkijat päätyvätkin suosittelemaan HR-HPV-testausta osana matalan asteneen solumuutosten triage-diagnostiikkaa ennen kolposkopiaan lähettämistä. (Rebolj. ym 2007)

HPV-triage vaikuttaa lisäksi sekä yli että alle 30-vuotiailla naisilla optimaalisimmalta tavalta ASC-US-löydösten seurannassa kun ajatellaan sekä kustannuksia että menetelmän tehokkuutta CIN-löydösten havaitsemisessa. Pelkkä toistettava Papa-koe oli tässä brasilaiseen aineistoon perustuvassa tutkimuksessa halvin mutta myös varsin epäherkkä menetelmä. (Vanni ym. 2011)

Ruotsalaisessa tutkimuksessa vertailtiin HPV-triagen, toistetun Papa-kokeen ja suoran kolposkopian kustannustehokkuutta matalan asteen solumuutosten seurannassa ja tultiin siihen tulokseen, että ASC-US-muutoksissa HPV-triage oli edullisin tapa mutta suora kolposkopia sen sijaan löysi tehokkaimmin naiset, joilla oli CIN 2+ -tasoinen löydös. HPV-triage oli siten edullisempi mutta myös yhtä tehokas tai tehokkaampi tapa kuin toistettu Papa-koe CIN 2+ -muutosten löytämiseksi yli 30-vuotiailla naisilla. (Ostensson ym. 2010)

Kustannustehokkuusanalyysi saksalaisaineistossa päätyy samaan lopputulokseen: ASC-US- ja LSIL-löydösten eri triage-strategioissa, joita olivat toistettu Papa, HPV-testaus tai suora kolposkopia, todettiin HPV-testaus näistä kustannustehokkaimmaksi (Sheriff ym. 2007).

Italialaisessa tutkimuksessa selvitettiin HPV-testauksen herkyyttä ja kustannustehokkuutta CIN 2+ -tasoinen muutoksen löytämisessä ASC-US, LSIL ja HSIL–Papa-luokissa ja sen todettiin olevan menetelmänä hyvin herkkä mutta muista kustannustehokkuusanalyyseistä poiketen tässä kustannukset nousivat hieman verrattuna toistettuun Papa-kokeeseen (Carozzi ym. 2005).

3 POHDINTA

Papa-koe on ollut menestystarina kohdunkaulan syöpätapausten vähentämisessä. Haasteita kuitenkin edelleen asettaa sen rajallinen herkkyys syövän esiasteiden tunnistamisessa sekä verrattain usein toistuvien seulontakertojen tarve. Suoraan kolposkopiaan ohjaaminen ja biopsioiden ottaminen olisi herkin ja tarkin menetelmä löytää hoitoa vaativat solumuutokset. Se on kuitenkin seulontamenetelmänä varsin kallis ja resurssien riittävyyden kannalta epärealistinen sekä lisäksi potilaalle kipua tai epämukavuutta aiheuttava.

Tämän katsauksen artikkeleissa HR-HPV-testaus oli yhtä tutkimusta lukuun ottamatta papa-koetta herkempi menetelmä CIN-2+-tasoisten muutosten löytämisessä eli toisin sanoen sen avulla löydettiin enemmän hoidettavia solumuutoksia kuin pelkällä Papa-kokeella olisi löydetty. Lisäksi HR-HPV-testaus oli toistettua Papa-koetta kustannustehokkaampi vähentäessään turhien kolposkopioiden määrää.

HPV-testaus vaikuttaa toimivan tehokkaasti osana ASC-US-muutosten triage-diagnostiikkaa. Se on herkempi ja yhtä tarkka menetelmä CIN2+-tasoisten muutosten havaitsemisessa kuin toistettu Papa-koe. LSIL-muutoksen jatkodiagnostiikassa HPV-testaus ei nuorilla naisilla sen sijaan toimi yhtä hyvin johtuen suuremmasta HPV-infektion esiintyvyydestä tämän luokan sisällä.

HR-HPV-triagessa on kuitenkin huomioitava potilaan ikä. HR-HPV:n prevalenssi on suurin nuorilla, alle 30-vuotiailla potilailla ja vähenee lähes lineaarisesti iän myötä. Sama ilmiö havaitaan sekä ASC-US että LSIL-luokitusten ollessa kyseessä. Lisäksi tiedetään, että HPV-infektioilla on nuorilla potilailla erinomaisen hyvä spontaani paranemistaipumus. Tämän vuoksi HR-HPV-testaus ei ole yhtä tarkka menetelmä CIN 2+ -löydösten osoittamisessa nuorilla alle 30-vuotiailla naisilla eikä sillä ole oletettavaa vaikutusta potilaiden kuolleisuuteen. Nuorten potilaiden kohdalla HPV-testin käyttö lisää turhien kolposkopioiden määrää ja siten kustannuksia.

Suomalainen KÄYPÄ HOITO -työryhmä suosittelee HR-HPV-testausta vaihtoehtoisena jatkodiagnostiikan menetelmänä yli 35-vuotiailla naisilla, joilla on toistuva ASC-US Papa-kokeessa. HR-HPV-testauksen systemaattisella käyttöönnotolla tässä potilasryhmässä voidaankin tämän

katsauksen perusteella olettaa parannettavan sekä diagnostiikan herkkyyttä että kustannustehokkuutta. Toisaalta suurimmassa osassa ulkomaisista tutkimuksista HR-HPV-testin on osoitettu olevan paitsi Papa-koetta herkempi myös riittävän tarkka jo yli 30-vuotiaiden naisten ikäryhmässä. Ikärajan laskemista myös suomalaisessa hoitosuosituksessa lienee syytä harkita.

HR-HPV-testin käyttö tarjoaa mahdollista lisäarvoa myös yli 30-vuotiaiden naisten LSIL-löydösten jatko diagnostiikassa. Negatiivinen HR-HPV-testi tässä ikäryhmässä ennustaa varsin luotettavasti normaalia histologista löydöstä pidemmässäkin seurannassa, mikä voisi tarjota mahdollisuuden seulontaintervallien pidentämiseen. Lisätutkimuksia myös suomalaisaineistosta tarvittaisiin HR-HPV-testin nykyistä käyttöä suuremman potentiaalın hyödyntämiseksi.

4 LÄHTEET

Andrae B, Kemetli L, Spare'n P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:605-6.

Andrae B, Smith P. Clinical impact of quality assurance in an organized cervical screening program. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1999;78:429-35

Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ* 2003;327:289-90

Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap Smears: A meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute.* 2004;96:280-93

Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecologic Oncology.* 2005;99:7-11

Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV-testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006;3:78-89

ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2003;188:1383-92

ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003; 188:1393-400

Auvinen E. Niemi M. Malm C. Zilliacus R. Trontti A. Fingerroos R. Lehtinen M. Paavonen B. High prevalence of HPV among female students in Finland. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005;37:873-6

Carozzi FM. Confortini M. Cecchini S. Bisanzi S. Cariaggi MP. Pontenani G. Raspollini MR. Sani C. Zappa M. Ciatto S. Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005;105:2-7

Clifford GM, Smith JS, Plummer M. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73

Cox JT. Management of atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intra-epithelial lesion by human papillomavirus testing [Review]. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2001; 15:715-41

Fait G. Kupferminc MJ. Daniel Y. Geva E. Ron IG. Lessing JB. Bar-Am A. Contribution of human papillomavirus testing by hybrid capture in the triage of women with repeated abnormal pap smears before colposcopy referral. *Gynecologic Oncology* 2000;79:177-80

Gerber S. De Grandi P. Petignat P. Mihaescu A. Delaloye JF. Colposcopic evaluation after a repeat atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smear. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2001;75:251-5

Katki HA. Schiffman M. Castle PE. Fetterman B. Poitras NE. Lorey T. Cheung LC. Raine-Bennett T. Gage JC. Kinney WK. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with hpv-positive and hpv-negative Lsil Pap Results. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013;17:S43-9

Katki HA. Schiffman M. Castle PE. Fetterman B. Poitras NE. Lorey T. Cheung LC. Raine-Bennett T. Gage JC. Kinney WK. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013;17:S36-42

Kelly RS. Patnick J. Kitchener HC. Moss SM. NHSCSP HPV Special Interest Group. HPV testing as a triage for borderline or mild dyskaryosis on cervical cytology: results from the Sentinel Sites study. *British Journal of Cancer* 2011;105(7):983-8

Lytwyn A. Sellors JW. Mahony JB. Daya D. Chapman W. Ellis N. Roth P. Lorincz AT. Gafni A. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. *Group.Canadian Medical Association Journal* 2000;163:701-7

Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK ym. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678-83

Ostensson E. Froberg M. Hjerpe A. Zethraeus N. Andersson S. Economic analysis of human papillomavirus triage, repeat cytology, and immediate colposcopy in management of women with minor cytological abnormalities in Sweden. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2010;89:1316-25

Pan QJ. Hu SY. Guo HQ. Zhang WH. Zhang X. Chen W. Cao J. Jiang Y. Zhao FH. Qiao YL. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing: a pooled analysis using the data from 13 population-based cervical cancer screening studies from China. *Gynecologic Oncology* 2014;133:172-9

- Rebolj M. Bais AG. van Ballegooijen M. Boer R. Meerding WJ. Helmerhorst TJ. Habbema JD. Human papillomavirus triage of women with persistent borderline or mildly dyskaryotic smears: Comparison of costs and side effects of three alternative strategies. *International Journal of Cancer* 2007;121:1529-35
- Ronco G. Cuzick J. Segnan N. Brezzi S. Carozzi F. Folicaldi S. Dalla Palma P. Del Mistro A. Gillio-Tos A. Giubilato P. Naldoni C. Polla E. Iossa A. Zorzi M. Confortini M. Giorgi-Rossi P. NTCC working group. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *European Journal of Cancer* 2007;43:476-80
- Safaeian M. Solomon D. Wacholder S. Schiffman M. Castle P. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109:1325-31
- Schiffman M. Glass AG. Wentzensen N. Rush BB. Castle PE. Scott DR. Buckland J. Sherman ME. Rydzak G. Kirk P. Lorincz AT. Wacholder S. Burk RD. Papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2011; 20(7):1398-409
- Schiffman M. Castle PE. Jeronimo J. Rodriguez AC. Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907
- Schiffman M. Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). [Review] [23 refs] *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2003;127(8):946-9
- Sheriff SK. Petry KU. Ikenberg H. Crouse G. Mazonson PD. Santas CC. An economic analysis of human papillomavirus triage for the management of women with atypical and abnormal Pap smear results in Germany. *European Journal of Health Economics* 2007;8:153-60
- Silverloo I. Andrae B. Wilander E. Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2009;88:1006-10
- Solomon D. Schiffman M. Tarone R. ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93:293-9
- Thrall MJ. Smith DA. Mody DR. Women ≥ 30 years of age with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) have low positivity rates when cotested for high-risk human papillomavirus: should we reconsider HPV triage for LSIL in older women? *Diagnostic Cytopathology* 2010;38:407-12
- Vanni T. Legood R. Franco EL. Villa LL. Luz PM. Schwartzmann G. Economic evaluation of strategies for managing women with equivocal cytological results in Brazil. *International Journal of Cancer* 2011;129:671-9
- Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS ym. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-

5 LIITE: ARTIKKELIN ABSTRAKTI

HIGH RISK HPV TESTING IN THE TRIAGE OF REPEAT ASC-US AND LSIL

Olga Veijalainen¹, MD Sanna Tuomisaari², BMed, Tiina Luukkaala^{2,4}, MSc, and
Johanna Mäenpää^{1,3}, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Tampere University Hospital¹, Science Center, Pirkanmaa Hospital District², Tampere, Finland and Schools of Medicine³ and Health Sciences⁴, University of Tampere, Tampere, Finland

Tavoite. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida korkean riskin (HR) HPV-testauksen tehokkuutta ASC-US - ja LSIL-muutosten triage-diagnostiikassa. *Asetelma.* Retrospektiivinen potilaskertomuksiin perustuva tutkimus. *Paikka.* Yliopistosairaala. *Populaatio.* Yhteensä 127 naista, joilla oli Papa-löydöksenä toistuva ASC-US ja 118 naista, joilla oli LSIL, kävivät läpi HPV-triagen aikavälillä 2004-2012. *Menetelmä:* Triage-testeistä 18 %:ssa käytettiin Hybrid Capture 2- menetelmää ja 82 %:ssa Abbotin RealTime High Risk HPV testiä. *Tulokset.* Naisista, joilla oli toistuva ASC-US, 40.9 % oli HR-HPV-positiivisia ja CIN2+ esiintyvyys oli 8.7 %. HR-HPV-testin herkkyys CIN2+-muutoksen löytämisessä oli 90.9 % (95% CI: 58.7%-98.5%) ja tarkkuus 63.8 % (CI: 54.4%-72.5%). Yli 30-vuotiaiden naisten ryhmässä tarkkuus oli 71.1 %, kun se nuorempien naisten ryhmässä oli vain 27.8 %. Negatiivinen ennustearvo (NPV) CIN3 ennustamisessa oli 100% (95%CI: 95.2%-100.0%). Naisilla, joilla löydöksenä oli LSIL, 68.6 % oli HR-HPV-positiivisia ja CIN2+ esiintyvyys oli 14.4 %. HR-HPV-testin herkkyys CIN 2-muutoksen löytämisessä oli 94.1 % (95% CI: 71.2%-99.0%) ja tarkkuus 35.6% (95%CI: 90.4%-100.0%). *Johtopäätökset.* Johtuen korkeasta herkkyydestä ja kohtalaisesta tarkkuudesta CIN2+ -muutoksen löytämisessä, HR-HPV-testaus vaikuttaa olevan hyödyllinen menetelmä yli 30-vuotiaiden naisten ASC-US-muutosten triage-diagnostiikassa. HR-HPV:n korkea esiintyvyys yhdistettynä heikkoon tarkkuuteen rajoittavat HPV-testauksen käyttöä LSIL-muutoksen triage-diagnostiikassa.

Avainsanat ja lyhenteet

HPV triage, cytology, ASC-US, LSIL, CIN

ASC-US: atypical squamous cells of unknown significance

CI: confidence interval

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

HC2: Hybrid Capture

HPV: human papilloma virus

HR: high risk

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

NPV: negative predictive value

PPV: positive predictive value

Pääsanoma

Yli 30-vuotiailla naisilla HR-HPV-testaus näyttää olevan herkkä menetelmä ASC-US-muutoksen triage-diagnostiikassa.