

Gynekologisen irtosolunäytteen, papakokeen tulevaisuus

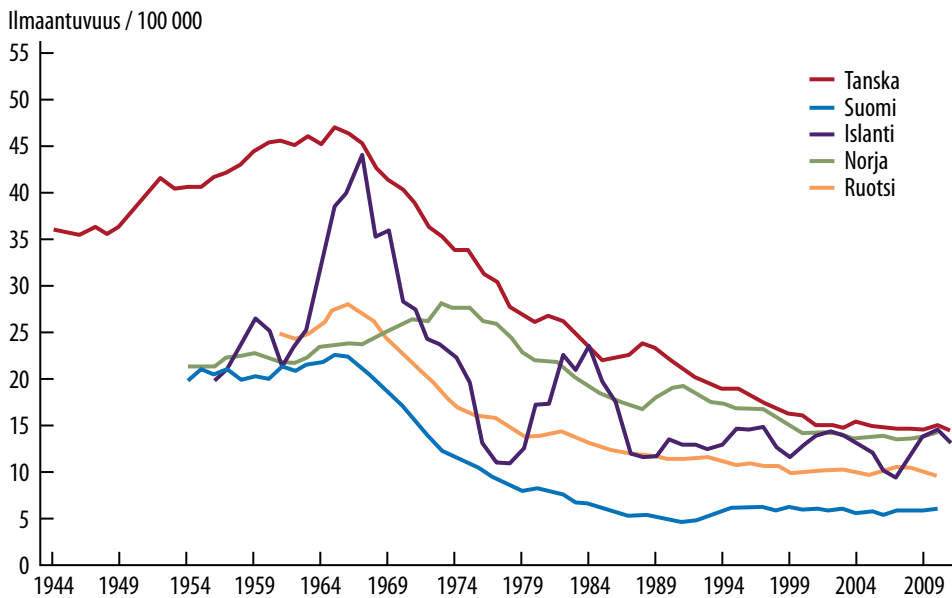
Papakokeella tehdyt kohdunkaulasyövän seulonnat ovat Suomessa pienentäneet taudin ilmaantuvuutta noin 80 %. Yhä parempiin tuloksiin pääsemiseksi on kehitetty uusia seulontatestejä. Automaattivusteinen sytologia ja nestepapa ovat parantaneet sytologisen tutkimuksen teknistä laatua, mutta niiden herkkyys ja tarkkuus ovat samaa luokkaa kuin tavanomaisella papalla. Immunosytokemia saattaa tulevaisuudessa parantaa sytologian tarkkuutta. HPV-testi on testeistä herkin. Satunnaistettujen tutkimusten perusteella sillä estetään enemmän syöpiä ja sen negatiivinen ennustearvo on ratkaisevasti parempi kuin papakokeella. HPV-testin ongelmana on vaatimaton tarkkuus nuorissa ikäluokissa, joissa HPV-infektio on yleinen. THL on päättänyt ehdottamaan 25- ja 30-vuotiaiden seulonnat tehtäväksi papakokeella ja vanhemmissa ikäluokissa 65 ikävuoteen asti HPV-testillä. Kun HPV-rokotetut ikäluokat tulevat seulontaikään, pitää seulonnassa siirtyä HPV-testiin ensisijaisesti kaikissa ikäluokissa. Kuitenkin papakokeella tulee edelleen olemaan tärkeä tehtävä seulonnassa löytyneiden HPV-positiivisten jatkotutkimuksena ja laajemmin myös diagnostisena näytteenä oireisilla potilailla.

Gynekologinen irtosolunäyte eli papakoe on yli kahdeksankymmenvuotisen historiansa aikana osoittautunut yhdeksi parhaista syöväntorjuntamenetelmistä. Suomessa kohdunkaulasyövän seulonnat papakokeella aloitettiin 1960-luvulla, ja 1990-luvulla syövän ilmaantuvuus oli pienentynyt viidennekseen seulontaa edeltävistä ajoista (1) (KUVA). Sittenmin ilmaantuvuus on kuitenkin lähes kaksinkertaistunut 40-vuotiailla ja nuoremmilla naisilla (2, 3).

Maassamme ilmaantuu vuosittain noin 130–150 uutta kohdunkaulasyöpää. Organisoitun seulontaohjelmaan osallistuu noin 70 % kutsutuista 30–60-vuotiaista naisista, mutta THL:n työryhmän selvityksen mukaan kuitenkin noin 90 % seulontaikäisistä naisista on käynyt ohjelman tai sen ulkopuolisessa papakokeessa viimeisen viiden vuoden aikana (4). Syöpään sairastuneista naisista suuri osa, noin 35 %, on ohjelmassa määritellyn seulontaiän ulkopuolella ja heistä valtaosa 65-vuotiaita tai vanhempia. Merkittävä määrä sairastuneista naisista, noin 30 %, ei ole osallistunut seulontaan kutsusta huolimatta tai edellisestä näytteestä on yli viisi vuotta. Noin 17–25 % on mennyt läpi seulontaohjelman, ja noin 10–12 % syöivistä löydetään seulonnassa (5, 6).

Kun katsotaan kohdunkaulasyövän ilmaantuvuutta ja kuolleisuutta esittäviä lukuja ja niiden kehitystä, nähdään, ettei viimeiseen kahteenkymmeneen vuoteen ole enää tapahtunut edistystä tämän syövän torjunnassa (2, 3). Papatestin vaikuttavuus on saavuttanut huipunsa. Hyvin monessa maassa papaseulonta ei ole juuri pienentänyt kohdunkaulasyövän ilmaantumista. Näin on erityisesti maissa, joissa ei ole organisoitua ohjelmaa, kuten esimerkiksi Norjassa ennen 1990-luvun puoliväliä (KUVA). Papatestin herkkyys vaihtelee suuresti eri maissa ja eri laboratorioissa. Parhaimmillaan se on 70 %:n luokkaa ja huonoimmillaan 20 % riippuen täysin diagnostiikan laadusta ja ennen kaikkea esitarkastajan ja sytologin kyvyistä ja koulutuksesta (7).

Papakokeeseen perustuvan seulonnan menestyksen takana on syövän hidas kehittyminen HPV-infektiosta esiasteiden kautta syöväksi (8). Tämä vie aikaa yleensä vähintään 10–15 vuotta, usein paljon kauemmin. Tämän



KUVA. Kohdunkaulasyövän ilmaantuvuus Pohjoismaissa 50 vuoden aikana.

vuoksi EU:n kohdunkaulasyövän seulonta-ohjeiden mukainen 3–5 vuoden testausväli mahdollistaa tietyn määrän vääriä negatiivisia testituloksia (9). Näistä ainakin osa korjautuu seuraavalla tai sitä seuraavalla seulontakerroksella, jolloin esiasteen pystyy vielä hoitamaan, ennen kuin siitä kehittyy syöpä. Herkempi testi mahdollistaisi kuitenkin pidemmän seulontavälin.

Automaattivusteinen papakoe, nestepapa ja immunosytokemia

Papakokeen tuloksen toistettavuus on vain keskinkertaista luokkaa – niin saman kuin toisenkin sytologin toimesta. Koska toistettavuusongelma on olemassa myös histologisten näytteiden sekä kolposkopian osalta, ongelmat saattavat pahimmassa tapauksessa kumuloitua ja johtaa esiasteen huomaamatta jäämiseen ja lopulta syöpään.

Edellä mainitut testin rajoitteet ovat johtaneet seulontatestien kehitysohjon, joka on jatkunut vilkkaana viimeiset 20 vuotta. Puolitai kokonaan automaattisia papanäytteen analysaattoreita tuli testattavaksi ja myös markkinoille 1990-luvun lopulla. Niistä pisimmälle eteni Papnet, joka poimi tavallisista papanäyt-

teistä morfometrisen ohjelman avulla pahimmat solut ja soluryhmät tietokoneen näytölle. Suomalaisen varsin suuren satunnaistetun tutkimuksen perusteella pystyttiin osoittamaan, että kyseinen analysaattori löysi poikkeavat löydökset yhtä hyvin kuin tavanomainen manuaalinen diagnostiikka (10). Papnetin kehitystyö ja käyttö loppuivat kuitenkin muutamia vuosia sitten, kun valmistaja myi patenttinsa. Vastaavia järjestelmiä on kehitetty muitakin, mutta maailmalla on käytössä nykyään lähinnä yhden valmistajan laitteisto, joka kuitenkin toimii ainoastaan nestepapanäytteillä (liquid based cytology, LBC).

Totunnainen papanäyte otetaan harjalla ja lastoilla kohdunkaulalta tavalliselle objektilasille. Näin saatu sivelynäyte kiinnitetään, värjätään ja peitetään ohuella peitinlasilla, jonka jälkeen näyte on valmis analysoitavaksi. LBC-näyte otetaan samaan tapaan, mutta solut irrotetaan välineistä huljuttamalla niitä nesteessä, joka samalla kiinnittää näytteen. Näin saatu solususpensio imeytetään pyöreälle filterille, joka painetaan erityisellä laitteella objektilasille. Myös solujen sedimentaation perustuvaa järjestelmää käytetään. Tekniikoilla saadaan yksikerroksinen näyte, jossa häiritsevää taustaa on vähän.

LBC:n ja tavanomaisen papan vertailu on osoittanut, että metodien tarkkuus ja herkkyys eivät eroa tilastollisesti toisistaan (11). LBC:n etu on helppo luettavuus, joka nopeuttaa esitarkastusta. Lisäksi etuna on parempi näytteenlaatu (12), jolla on ollut merkitystä esimerkiksi Englannissa, jossa totunnaisella menetelmällä näytteistä on ollut jopa lähes 10 % analyysiin kelpaamattomia. Suomessa vastaava luku joukkotarkastuksissa on ollut alle prosentin luokkaa. Hyödyllinen on myös jäljelle jäävä solunäyte, josta voidaan tehdä HPV-testi tai tutkia muita molekyyli­markkereita, jos papakoe osoittaa lievää levy- tai lieriöepiteeliatypiaa. Esimerkiksi p16INK-Ki67 immunosytokemiallinen kaksoisvärjäys saattaa tulevaisuudessa parantaa papakokeen tarkkuuta.

HPV-testi

Papakokeen rajoittunut herkkyys ja toistettavuus ovat syynä tarpeeseen kehittää tarkempi seulontatesti. Ihmisen papilloomaviruksen keskeisen merkityksen havaitseminen kohdunkaulasyövän etiologisena tekijänä on antanut tähän mahdollisuuden. HPV on osoitettavissa sekä DNA- että RNA-testeillä niin syöpäkudoksesta kuin esiasteista. HPV-testi on hyvin herkkä ja tässä suhteessa ylivoimainen papakokeeseen verrattuna (13). Viidessä maassa tehdyt satunnaistetut tutkimukset ovat osoittaneet, että HPV-testi pienentää merkittävästi enemmän syövän ilmaantuvuutta kuin papakoe (14). Hoitoa vaativat vahvat ja keski­vahvat esiasteet löytyvät HPV-testillä aiemmin ja varmemmin (15). Erinomainen HPV-testin ominaisuus on myös sen hyvä negatiivinen ennustearvo. Jos HPV-testi on negatiivinen, kuten se on reilusti yli 90 %:lla seulottavista naisista, vahvan esiasteen ilmaantuminen seuraavan viiden vuoden aikana on 70 % pienempää kuin negatiivisen papakokeen jälkeen (14,15). HPV-testin ominaisuuksien takia seulontaväliä voidaan pidentää.

HPV-testin ongelmana on HPV-infektion yleisyys nuorilla ihmisillä (16). Kahdenkymmenen viiden vuoden iässä, jolloin EU:n seulontaohjeet suosittavat seulonnan aloittamista, noin joka neljäs nainen on HPV-positiivinen.

HPV-infektion esiintyvyys on 30–35 vuoden iässä jo niin pieni (noin 7 %), että HPV-testin tarkkuus on sama ja iäkkäämmillä parempi kuin papakokeella. HPV-infektion yleisyyden takia, ja kun samalla kohdunkaulasyöpien määrä alle 25-vuotiailla on hyvin pieni (lähinnä sporadisia tapauksia), seulontaa ei pidä aloittaa ennen

Joka neljäs 25-vuotias nainen on HPV-positiivinen

25 vuoden ikää (9). Testaamista pitää tehdä myös riittävän harvoin, jotta lähes aina spontaanisti paraneva HPV-infektio häviää ennen seuraavaa testiä. Näin vain pitkittyneet infektiot, jotka ovat riski syövän kehittymiselle, saadaan kiinni ja ohimenevistä pienempi osa aiheuttaa kliinisesti turhan positiivisen testituloksen. Testin huonohko tarkkuus on ongelma myös nuorilla naisilla papakokeen kanssa. THL:n HPV-tautitaakatyöryhmä osoitti, että Suomessa otetaan nykyään hyvin paljon papakokeita 20 ikävuoden molemmin puolin (4). Testejä ottamalla löydetään paljon HPV-infektiota ja lieviä esiasteita, jotka lähes aina paranevat itseksensä. Positiivinen testituloksella – oli se papa- tai HPV-testi – aiheuttaa aina ahdistusta naiselle sekä kustannuksia yhteiskunnalle, jolloin haitat saattavat ylittää hyödyt (17).

Seulontaa toteutettaessa väärien positiivisten HPV-testien määrää voidaan merkittävästi vähentää niin sanotulla hätäluokitus (triage) -testillä, jolla HPV-positiivisten naisten papanäyte tutkitaan, mutta HPV-negatiivisten papaa ei. Jos papakoe viittaa esiasteeseen tai karsinomaan, lähetetään potilas jatkotutkimuksiin eli kolposkopiaan, mutta papan ollessa normaali tai lievästi poikkeava nainen pyydetään uuteen HPV-testiin vuoden kuluttua pitkittyneen, syöpäriskiä suurentavan infektion löytämiseksi. Näin on menetelty yllämainituissa satunnaistetuissa tutkimuksissa (13,14).

THL:n kohdunkaulasyövän seulontasuositus

HPV-testin käytöstä seulonnassa on nyt kertynyt niin paljon laadukasta tietoa, että mainittu THL:n työryhmä teki kustannusvaikuttavuusanalyysin ja sen perusteella päätyi suosittele-

YDINASIAAT

- » Kohdunkaulasyövän ja sen esiasteiden diagnostiikkaan ovat tavanomaisen papakokeen lisäksi tulleet automaattivusteinen esitarkastus, nestepapa, immunosytokemia ja HPV-testi.
- » HPV-testi on herkempi mutta epätarkempi kuin sytologiset tekniikat alle 30–35 vuotiailla naisilla.
- » THL:n suositus kohdunkaulasyövän seulontaan on papakoe 25 ja 30 vuotiailla, sen jälkeen HPV-testi 65 ikävuoteen asti.
- » HPV-rokotukset tulevat vähentämään HPV-infektion yleisyyttä. Tämän vuoksi seulonta pitää tehdä tulevaisuudessa HPV-testillä kaikissa ikäluokissa.
- » Papakokeelle jää tärkeä rooli HPV-testin jatkotestinä seulonnassa sekä diagnostisena näytteenä, erityisesti immunosytokemialla ja automaattivusteisella esitarkastuksella tehostettuna.

maan kohdunkaulasyövän seulontaohjelman uudistamista (4). Suosituksessa seulontaohjelma aloitettaisiin 25 vuoden iässä ja sitä jatkettaisiin 65 vuoden ikään, viiden vuoden seulontavälein HPV-testiä käyttäen. Hätluokitustestinätestinä käytetään sytologiaa (papatesti), jota toistaiseksi käytettäisiin 25 ja 30-vuotiaalla myös ensitestinä sen ikäisten suuren HPV-esiintyvyyden takia. Jos nainen on 65-vuotiaana HPV-positiivinen, seulontaa jatketaan, kunnes löydetään esiaste tai testi muuttuu negatiiviseksi. Tällä seulontamallilla Suomessa kohdunkaulasyövän seulontaan käytettävä rahamäärä puolittuisi ja samalla tuotettaisiin nykyistä enemmän terveyttä HPV-tautitaakan pienentyessä (4). Hyvin samanlaiseen ratkaisuun on päätynyt Hollanti, jossa siirrytään HPV-testiin vuonna 2015 ja seulonta aloitetaan HPV-testillä 30-vuotiaista naisista. Myös moni muu EU-maa ja Yhdysvallat suunnittelevat HPV-testin käyttöön siirtymistä seulonnassa. Suomessa THL:n suositus odottaa edelleen STM:n kannanottoa, mutta esimerkiksi Tampereen alue on jo aloittanut seulonnan HPV-testillä.

2394

HPV-rokotteet

Seulontatestin käyttöön tulevaisuudessa tulevat vaikuttamaan erittäin paljon HPV-rokotteet. Suomessa aloitettiin syksyllä vuonna 2013 HPV-rokoteohjelma, jossa immunisoidaan 11–12-vuotiaita tyttöjä rokotteella, joka estää useimmat suuren riskin HPV-infektioista. Rokotteiden teho on lähes aukoton rokotteen sisältämiä HPV-tyyppejä kohtaan, ja myös kohtalaista ristisuojaa joillekin muille suuren riskin HPV-tyypeille on havaittu (18). Australiasta ja Skotlannista, joissa HPV-rokotteet otettiin käyttöön jo 6–8 vuotta sitten, on julkaistu artikkeleita, joissa rokotteessa olevien HPV-tyyppien aiheuttamien solumuutosten määrä on vähentynyt merkittävästi rokotteilla henkilöillä. Myös rokottamattomilla, lähellä samaa ikää olevilla ihmisillä on havaittu laumasuojan merkinä samainen ilmiö mutta tietysti vähäisempänä. Näin tulee käymään myös Suomessa sekä THL:n mallinnusten että nyt muualta julkaistujen tietojen perusteella.

Lopuksi

Tällä hetkellä papakokeista on noin 5–7 % seulontaposiitiivisia. Kun rokotetut ikäluokat tulevat seulontaikään reilun kymmenen vuoden kuluttua – ja jo sitä ennen suuri joukko HPV-rokotetutkimuksissa olleita nuoria naisia – papakokeen positiivinen ennustearvo tulee vähenemään oleellisesti sen heikon herkkyyden takia. Viimeistään silloin pitää papakokeesta luopua ensisijaisena seulontatestinä, ja tilalle on otettava HPV-testi. Sen sijaan papakokeella tulee todennäköisesti olemaan merkittävä rooli diagnostisena testinä muun muassa hoidettujen potilaiden seurannassa ja ainakin toistaiseksi myös jatkotestinä seulotuissa HPV-positiivisissa tapauksissa. Varsinkin – kun papakokeen tarkkuus saattaa parantua immunosytokemian avulla. ■

PEKKA NIEMINEN, dosentti, klinikkeylilääkäri
HYKS naistentaudit

TUOMO TIMONEN, dosentti, osastonylilääkäri
HUSLAB

SIDONNAISUUDET

Pekka Nieminen: Asiantuntijapalkkio (GSK)

Tuomo Timonen: Asiantuntijapalkkio (Yhtyneet Medix Laboratoriot)

KIRJALLISUUTTA

1. Anttila A, Pukkala E, Söderman B, ym. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int. J. Cancer* 1999;83:59-65.
2. Syöpärekisteri. Keskimääräiset syöpätapausten määrät vuosina 1957-2011 primaaripaikoittain ja kalenterijaksittain, NAISSET. 5.9.2013. www.syoparekisteri.fi
3. Syöpärekisteri. Keskimääräiset syöpäkuolemien lukumäärät vuosina 1957-2011 primaaripaikoittain ja kalenterijaksittain, NAISSET. 5.9.2013. www.syoparekisteri.fi
4. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirustautien torjuntaryhmän selvitys 30.4.2011. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Raportti 28/2011.
5. Lönnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, ym. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer* 2013;132:2134-40.
6. Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2012;21:1354-61.
7. Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, ym. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res* 2000;60:6027-32.
8. Lönnberg S, Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, ym. Low proportion of false-negative smears in the Finnish Program for Cervical Cancer Screening. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2010;19:381-7.
9. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, ym. European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening. 2 ed. Brussels: European Community, 2008.
10. Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L, ym. Cervical cancer patterns with automation assisted and conventional cytological screening: a prospective randomised study. *Int J Cancer* 2011;128:1204-12.
11. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, ym. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1757-64.
12. Castle PE, Bulten J, Confortini M, ym. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials. *BJOG* 2010;117:1067-73.
13. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, ym. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV-DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
14. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, ym. International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-32.
15. Leinonen M, Nieminen P, Lönnberg S, ym. Cervical pre-cancer and cancer rates after primary HPV screening within one screening round: a randomised prospective trial in Finland. *BMJ* 2012;345:e7789
16. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L ym. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1612-23.
17. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntien solumuutokset. Käypä Hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 14.6.2010]. www.kaypahoito.fi
18. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM ym.. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.

Summary

Future of gynecological exfoliative cytology specimen, the Pap test

Screenings of cervical cancer in Finland by using the Pap test have decreased the incidence of the disease by approx. 80%. Automation-assisted cytology and liquid-based Pap test have improved the technical quality of cytological examination. The HPV test allows the prevention of more cancers and its negative predictive value is crucially better than that of the Pap test. Its problem is the modest specificity in young age groups. When the HPV-vaccinated age groups reach the screening age, the HPV test should be adopted as the first-line screening test in all age groups. The Pap test will continue to have an important role as a further investigation and diagnostic specimen.