

Karolina Louvanto

Kohdunkaulasyövän seulontatestien tulevaisuudennäkymät

Papakokeen aika siirtyä historiaan?

Kohdunkaulasyöpä on edelleen maailmanlaajuisesti naisten kolmanneksi yleisin syöpä, ja uusia tapauksia todetaan arviolta 528 000 vuodessa (1). Tautitaakka painottuu kehitysmaihin, joissa ei ole kansallisia korkealaatuisia ja kattavia seulontaohjelmia. Suomessa on ollut maanlaajuinen väestöpohjainen sytologiseen irtosolunäytteeseen eli papakokeeseen perustuva kohdunkaulasyövän seulontaohjelma jo 1960-luvulta lähtien. Seulonnan seurauksena kohdunkaulasyövän esiintyvyys ja kuolleisuus siihen ovat vähentyneet Suomessa jopa 80 % (2). Vaikka luku on huomattava, on papakoe menettämässä otteensa kohdunkaulasyövän ensisijaisena seulontamenetelmänä. Näytteiden laadukkuudesta huolimatta jopa 30 % huonosti erilaistuneista kohdunkaulasyövän esiastemuutoksista tai syöivistä saattaa jäädä papakokeessa löytymättä (3). Papakokeen huonoa herkkyyttä on saatu kompensoiduksi toistaiseksi tiheiden seulontavälien ja hyvän seulontaohjelman avulla, mikä on kuitenkin mahdollista vain kehittyneissä maissa. Suurin läpimurto kohdunkaulasyövän epidemiologiasa oli tieto, että krooninen papilloomavirusinfektio (HPV) on keskeisin tekijä kohdunkaulasyövän ja sen esiasteiden synnyssä (4). On todettu, että liki kaikista kohdunkaulasyöpä-kudoksista voidaan löytää HPV-DNA:ta (4). Tämän seurauksena kehitettiin HPV-rokotteet ja HPV-DNA-testit. Bivalentin HPV-rokotteen antaminen työille on ollut Suomessa osa kansallista rokoteohjelmaa vuodesta 2013. Bivalentin HPV-rokotteen suojan kohdunkaulasyöpää ja sen esiastemuutoksia vastaan on todettu olevan 50–93 % (5). Vaikka suoja on hyvä, saattavat HPV-genotyypit, joita rokote ei kata, jatkossa yleistyä (6). HPV-rokotteen todelliset pitkäaikaisvaikutukset ja hyödyt selviävät vasta vuosien päästä, ja onkin olennaista, että käytössämme ovat hyvät seulontatestit ja mallit

kohdunkaulasyövän ja sen esiasteiden löytämiseksi. HPV-DNA-testeistä on tulossa Suomessa ja maailmalla ensisijainen seulontamenetelmä. Suomessa HPV-DNA-testi on toistaiseksi ollut rutiinikäytössä ensisijainen seulontamenetelmä vain Tampereen alueella (7). HPV-testin on todettu olevan huomattavasti herkempi ja tarkempi kuin tavanomainen papakoe (3,7). HPV-testin haittapuoli on sen huonompi tarkkuus sellaisessa joukossa, jossa infektiota on enemmän, esimerkiksi nuorilla naisilla (8). On opittu, että lähes kaikki saavat HPV-infektion elämänsä aikana, ja tiedetään myös, että yleensä HPV-infektio parantuu spontaanisti kahden vuoden kuluessa. Nämä infektiot eivät ole yhteydessä kohdunkaulasyövän syntyyn (9). Pelkän positiivisen HPV-testituloksen perusteella ei siis pystytä erottamaan naista, jonka HPV-infektio todennäköisimmin etenee ajan kuluessa syövän esiasteeksi tai syöväksi.

Suomessa HPV-testiä on käytetty jo joitakin vuosia papakokeen ohella edistämään naisten jatkohoitoa ja hoidettujen esiastemuutosten seuranta. Kun HPV-testi syrjäyttää papakokeen ensisijaisena seulontatestinä, säilyy papakoe kuitenkin vielä vuosia niin sanottuna triage-testinä. Näin voidaan erottaa emättimentähystyksen jatkotutkimukseksi tarvitsevat HPV-positiiviset naiset niistä, joita voidaan turvallisesti vielä seurata. Viimeisimmät tutkimukset ovat osoittaneet HPV-testin ja papakokeen yhdistelmän olevan erityisen tehokas menetelmä. Sillä pystytään todentamaan kohdunkaulan esiastemuutokset aiemmin ja vähentämään syövän esiintyvyyttä (3). Nämä tulokset on huomioitu myös viime syksynä päivitetystä Käypä hoito -suosituksessa (10). Vaikka HPV-testin ja papakokeen yhdistelmästä saadut tulokset ovat hyviä, on tarve kehittää entistä parempi triage-testi tai uusi seulontakoe edelleen olemassa. Hyvän seulontakokeen löytäminen onkin erityi-

sen tärkeää, kun kansallisessa rokoteohjelmassa HPV-rokotteen saaneet tytöt tulevat seulontaikänsä. Tällöin on entistä tärkeämpää, että käytössä on mahdollisimman herkkä ja tarkka testi mahdollisen taudin löytämiseksi.

Tavoitteena onkin löytää uuden sukupolven triage-testi kohdunkaulasyövän seulomiseksi. Tällainen testi mahdollistaisi välittömässä syöpäriskissä olevien naisten tunnistamisen. Tarkempaa, virustyyppiin (tyypillisemmin HPV16 tai HPV18) perustuvaa HPV-testiä on tutkittu (11). Papakokeen herkkyyttä on pystytty parantamaan immunohistokemiallisilla värjäyksillä, esimerkiksi yhdistettynä pelkkään p16-värjäykseen tai sekä p16- että Ki67-värjäykseen (12,13). Edellä mainittujen testien merkittäväksi kilpailijaksi ovat tulleet erilaiset epigeneettiset testit. Metylaation kautta tapahtuvan geenien säätelyn muutoksen osoittaminen on yksi lupaavimmista vaihtoehdoista. Kohdunkaulasyövän esiastemuutoksiin ja itse syöpiin liittyviä geenejä on tunnistettu kymmenkunta, ja niiden metylaatio on toistuvasti osoitettu voimakkaaksi (14). Erityisesti HPV16-virukseen liittyvän voimakkaan metylaation on osoitettu olevan yhteydessä kohdunkaulasyöpään (15).

Toistaiseksi yksikään näistä geenimuutoksista ei yksinään ole toiminut kohdunkaulasyövän esiasteen biomarkkerina, mutta testien

toimivuutta on saatu merkittävästi parannettua yhdistämällä ihmisen ja viruksen geenejä metylaatoriskipaneeliin (16). Tulosten varmistamiseen tarvitaan vielä tutkimuksia, joiden aineisto on suurempi. Myös eri geenien yhdistelmäpaneelin herkkyyss- ja tarkkuuserot pitää tarkoin puntaroida. Uuden polven DNA-sekvensointimenetelmien avulla mahdollistuu kohdunkaulasyöväälle altistavan mutaation tunnistaminen perimästä. Mutaatiotieto yksin tai yhdistettynä metylaatiotuloksiin saattaa paljastaa yksilöllisen riskin sairastua kohdunkaulasyöpään (17). Nämä molekulaariset markkerit muokkaavat kaikkien syöpien, myös kohdunkaulasyövän diagnostiikkaa ja hoitoa. Kohdunkaulasyövän seulonnan osalta papakokeen aikakausi alkaa siis olla ohi. Mutta mitä onkaan kohdunkaulasyövän seulonta tulevaisuudessa – riittääkö kerran elämässä otettu yksittäinen testi kertomaan kaiken? ■



KAROLINA LOUVANTO, MD, PhD,
clinical research fellow
Centre for Cancer Prevention
Wolfson Institute of Preventive Medicine
Queen Mary University of London, UK
Naistentaudit ja synnytykset
Helsingin yliopisto ja Hyks

SIDONNAISUUDET
Apuraha (Suomen Lääketieteen Säätiö,
Maud Kuistilan muistosäätiö)

KIRJALLISUUTTA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, ym. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
2. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 2000;36:2209–14.
3. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, ym. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524–32.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, ym. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
5. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, ym. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89–99.
6. Palmroth J, Merikukka M, Paavonen J, ym. Occurrence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types in adolescent Finnish females 4 years post-vaccination. *Int J Cancer* 2012;131:2832–8.
7. Veijalainen O, Kares S, Kujala P, ym. Human papillomavirus test with cytology triage in organized screening for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1220–7.
8. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, ym. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F88–99.
9. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, ym. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
10. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [julkaistu 23.11.2016]. www.kaypahoito.fi.
11. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, ym. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880–90.
12. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, ym. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:168–76.
13. Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BJ, ym. Triage HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data. *Int J Cancer* 2015;136:2361–8.
14. Hesselink AT, Heideman DA, Steenbergen RD, ym. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clin Cancer Res* 2011;17:2459–65.
15. Louvanto K, Franco EL, Ramanakumar AV, ym. Methylation of viral and host genes and severity of cervical lesions associated with human papillomavirus type 16. *Int J Cancer* 2015;136:E638–45.
16. Lorincz AT. Virtues and weaknesses of DNA methylation as a test for cervical cancer prevention. *Acta Cytol* 2016;60:501–12.
17. Laird PW. Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis. *Nat Rev Genet* 2010;11:191–203.